

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología IV



TESIS DOCTORAL

Salud oral y patología bucodental en niños con trasplante hepático

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Luz Angélica Torres Moreta

Directores

Manuel Joaquín de Nova García
Paloma Jara Vega
Manuel López Santamaría

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PROFILAXIS, ODONTOPEDIATRÍA Y ORTODONCIA



**SALUD ORAL Y PATOLOGÍA BUCODENTAL EN NIÑOS CON
TRASPLANTE HEPÁTICO**

TESIS DOCTORAL

LUZ ANGÉLICA TORRES MORETA

Madrid, Junio 2015

DIRECTORES

Dr. Manuel Joaquin De Nova García

Dra. Paloma Jara Vega

Dr. Manuel López Santamaría



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Plaza de Ramón y Cajal, s/n
Ciudad Universitaria
28040 MADRID

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA IV
(PROFILAXIS, ODONTOPEDIATRÍA Y ORTODONCIA)

D. MANUEL JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA IV, DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que Dña. **Luz Angélica Torres Moreta** ha realizado bajo mi dirección el Trabajo de Investigación titulado: **"SALUD ORAL Y PATOLOGÍA BUCODENTAL EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO"**, reuniendo los requisitos legales para su defensa a efectos de la obtención del título de Doctora en Medicina y Cirugía.

Madrid, 9 de Junio de 2015

Fdo.: Prof. Manuel Joaquín de Nova García



Hospital Universitario La Paz


Hospital de Cantoblanco
Hospital Carlos III

 Comunidad de Madrid

Dña. PALOMA JARA VEGA, JEFE EMÉRITO DEL SERVICIO DE HEPATOLOGÍA Y TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LA PAZ" (MADRID), DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

CERTIFICA: Que el Trabajo de Investigación "**SALUD ORAL Y PATOLOGÍA BUCODENTAL EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO**" presentado por Dña. **Luz Angélica Torres Moreta** para optar al Grado de Doctora en Medicina y Cirugía ha sido realizado bajo mi dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Madrid, 8 de Junio de 2015


Fdo.: Dra. Paloma Jara Vega



Hospital Universitario La Paz

Hospital de Cantoblanco
Hospital Carlos III



Comunidad de Madrid

D. MANUEL LÓPEZ SANTAMARÍA, JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LA PAZ" (MADRID), DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

CERTIFICA: Que el Trabajo de Investigación " **SALUD ORAL Y PATOLOGÍA BUCODENTAL EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO**" presentado por Dña. **Luz Angélica Torres Moreta** para optar al Grado de Doctora en Medicina y Cirugía ha sido realizado bajo mi dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Madrid, 8 de Junio de 2015

Fdo.: D. Manuel López Santamaría

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 Hepatopatías que conducen al trasplante hepático.	23
1.1.1 Colestasis	27
1.1.2 Enfermedades metabólicas	41
1.1.3 Cirrosis.....	54
1.1.4 Insuficiencia hepática aguda.....	56
1.1.5 Tumores	58
1.2 Trasplante hepático infantil: evaluación del candidato. Pronóstico. Contraindicaciones	63
1.2.1 Evaluación del candidato	64
1.2.2 Factores pronósticos del trasplante	66
1.2.3 Contraindicaciones en el paciente infantil	69
1.3 Trasplante hepático infantil: Procedimiento y complicaciones.....	69
1.3.1 Procedimiento quirúrgico	69
1.3.2 Complicaciones postrasplante	73
1.4 Trasplante hepático infantil: pautas de inmunosupresión	76
1.4.1 Clasificación de los fármacos inmunosupresores.....	77
1.4.2 Pautas actuales de inmunosupresión	81
1.5 Hábitos de higiene en niños con trasplante hepático	82
1.5.1 Higiene oral en el niño con trasplante hepático.....	82
1.5.2 Caries en el niño con trasplante hepático	83
1.6 Alteraciones bucodentales en niños con trasplante hepático	
1.6.1 Hipoplasia del esmalte	89
1.6.2 Tinciones dentales intrínsecas. Discoloraciones.	92
1.6.3 Erupción retrasada	97
1.6.4 Trastornos periodontales.....	89
1.6.5 Hipertrofia gingival inducida por ciclosporina	100
1.6.6 Lesiones de la mucosa oral.....	108

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	111
2.1 Hipótesis	113
2.2 Objetivos	114
3. MATERIAL Y MÉTODOS	115
3.1 Diseño del estudio	117
3.2 Centro de trabajo	117
3.3 Población del estudio	118
3.4 Procedimiento	122
3.5 Análisis estadístico	135
4. RESULTADOS	137
4.1 Estudio descriptivo de las variables del estudio en el grupo trasplante	139
4.1.1 Historia médica	139
4.1.1.1 Enfermedad de base	139
4.1.1.2 Tratamiento inmunosupresor	143
4.1.1.3 Tratamientos asociados	155
4.1.1.4 Tiempo desde trasplante	156
4.1.1.5 Necesidad de retrasplante	157
4.1.2 Historia odontológica	158
4.1.2.1 Cuestionario de salud oral	158
4.1.2.2 Exploración bucodental	164
4.2 Estudio descriptivo de las variables del estudio en el grupo control	177
4.2.1 Historia médica	177
4.2.2 Historia odontológica	178
4.2.2.1 Cuestionario de salud oral	178
4.2.2.2 Exploración bucodental	186
4.3 Análisis estadístico	198
4.3.1 Análisis del grupo trasplante	198
4.3.1.1 Idoneidad de la muestra	198
4.3.1.2 Análisis estadístico de las hipótesis planteadas	202
4.3.2 Comparativa entre grupo trasplante y control	210
4.4 Resumen de resultados	217
5 DISCUSIÓN	221

5.1	Tamaño de la muestra	223
5.2	Metodología	226
5.3	Resultados	229
5.3.1	Cuestionario de salud oral	229
5.3.2	Prevalencia de caries	233
5.3.3	Índice de placa y gingivitis	235
5.3.4	Relación entre inmunosupresor e índices de placa y gingivitis.....	238
5.3.5	Agrandamiento gingival. Relación con los tratamientos con inmunosupresores	240
5.3.6	Defectos de desarrollo del esmalte.Tinciones dentarias	243
5.3.7	Tinciones dentarias. Relación con la enfermedad de base	245
6	CONCLUSIONES	249
7	RESUMEN EN INGLÉS (SUMMARY)	253
8	BIBLIOGRAFÍA	267
9	ANEXOS	287
9.I	Certificado de buenas prácticas	289
9.II	Consentimiento Informado	291
9.III	Informe del Comité de Ética.....	293
9.IV	Cuestionario de Salud	295
9.V	Historia médica del grupo de trasplante.....	297
9.VI	Historia odontológica.....	299
9.VII	Historia médica del grupo control.....	303

1. INTRODUCCIÓN

Los conocimientos y la experiencia clínica en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas en la infancia han experimentado un gran progreso en las últimas décadas, creándose la necesidad de atender a estos pacientes con un enfoque que va más allá de la Pediatría tradicional. Las características específicas de las hepatopatías infantiles, distintas a las manifestaciones que aparecen en el adulto, han llevado a la creación de Unidades de Hepatología Pediátrica en los hospitales con el fin de conseguir el manejo multidisciplinar de estas patologías.¹

El trasplante hepático constituye hoy en día el único tratamiento definitivo para muchas de las enfermedades hepáticas graves, algunas de ellas mortales en un gran número de casos, como la atresia de vías biliares extrahepática, los tumores hepáticos, y otras enfermedades crónicas del hígado. El desarrollo de programas de trasplante hepático ha incrementado no sólo la supervivencia, sino también la mejora de la calidad de vida de estos pacientes¹.

España lidera a escala mundial, de forma ininterrumpida desde hace veintitrés años, la actividad en trasplante de órganos. La Organización Nacional de Trasplantes, en su Balance de la Actividad y Donación de Trasplantes de 2014, establece en 1068 la cifra de trasplantes hepáticos realizados en España, correspondiendo ciento noventa y uno a la Comunidad de Madrid, y de ellos veintitres fueron en receptores infantiles (veinte en el Hospital Infantil Universitario La Paz, y tres en el Hospital Doce de Octubre). El Plan de Estrategia de Trasplantes 2015 tiene como objetivo aumentar un 20 % el número de pacientes trasplantados en los próximos cinco años, lo que hace previsible un aumento de los receptores infantiles.²

Nuestro país ya ha puesto en marcha el Plan ACCORD España, en el que participan sesenta y nueve hospitales, para detectar posibles donantes no sólo en las UCIS sino también fuera de ellas.² Actualmente la supervivencia del niño con trasplante hepático es elevada, y cada vez tiene más importancia la mejora de sus condiciones generales de vida, por lo que adquiere especial relevancia el manejo de las complicaciones a largo plazo, para reducir el impacto negativo que ocasionan al paciente y a su calidad de vida. Estas complicaciones, debidas en gran parte a los efectos secundarios de la propia enfermedad y de la medicación inmunosupresora, son distintas en la población infantil y en la adulta. Algunos de estos problemas, como las alteraciones óseas, las alergias alimentarias, diabetes mellitus y otras, son muy importantes para el estado general de salud de estos pacientes, pero otras como las alteraciones bucodentales y la hipertrichosis, aunque menos graves, tienen repercusiones por las molestias y las alteraciones tanto estéticas como funcionales y psicológicas que pueden producir. Es por ello que el odontólogo debe formar parte del equipo multidisciplinar involucrado en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes, prestando especial atención a las necesidades odontológicas, tanto antes como después del procedimiento quirúrgico, y a las complicaciones que a corto, medio y largo plazo puedan surgir debido a la instauración de un tratamiento inmunosupresor durante toda la vida³. Es fundamental por tanto a nivel odontopediátrico, el estudio detallado de las hepatopatías susceptibles de trasplante hepático no solo para determinar las condiciones de higiene oral en estos pacientes, sino también para conocer las manifestaciones bucodentales específicas de algunas de estas enfermedades, tales como hipoplasias dentarias y tinciones entre otras, así como las alteraciones que algunos fármacos pueden producir a nivel gingival¹.

1.1 HEPATOPATÍAS EN LA INFANCIA SUSCEPTIBLES DE TRASPLANTE HEPÁTICO: INDICACIONES DE TRASPLANTE

Diferentes enfermedades hepáticas pueden ser subsidiarias, en algún momento de la vida, de un trasplante hepático, realizándose aproximadamente el 50% de ellos en menores de dos años, y un tercio en menores de un año⁴

La causa más frecuente es la Atresia biliar constituyendo un 44% de los casos. Un 18% aproximadamente corresponde a metabolopatías, seguida de otras causas de colestasis, como el Síndrome de Alagille o la colestasis intrahepática familiar, que suponen un 15 % del total de casos. Un 7% es atribuido a fallo hepático agudo, seguido del 6% debido a tumores hepáticos, y un 11% a otras causas como hepatitis viral, autoinmune, Síndrome de Budd-Chiari, colangitis esclerosante y otros.^{5,6,7,8,9,10} (Figura 1).

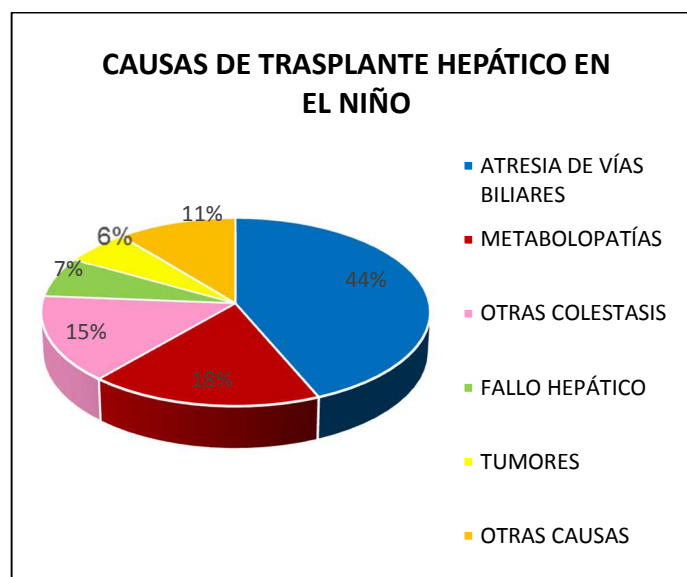


Figura 1. Causas de trasplante hepático en el niño

Todas las patologías anteriores conforman cinco grupos diferenciados a efectos de diagnóstico, tratamiento, e indicación del trasplante hepático:^{5,6,10,11,12}

1. GRUPO I: COLESTASIS (59%)

1.1 ATRESIA DE VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICA (44%)

1.2 SÍNDROME DE ALAGILLE (5%)

1.3 COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA (10%)

2. GRUPO II: ENFERMEDADES METABÓLICAS (18%)

2.1 ENFERMEDADES CON LESIÓN PRINCIPAL HEPÁTICA

2.1.1 DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

2.1.2 TIROSINEMIA HEREDITARIA TIPO I

2.1.3 HEMOCROMATOSIS NEONATAL

2.1.4 ENFERMEDAD DE WILSON

2.2 ENFERMEDADES CON LESIÓN HEPÁTICA Y EN OTROS ÓRGANOS

2.2.1 FIBROSIS QUÍSTICA

2.2.2 ENFERMEDADES POR DEFECTO LISOSOMAL

2.2.3 DEFECTOS DE GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS

2.2.4 ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

2.2.5 DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS

2.2.6 DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

2.2.7 HIPOOXALURIA PRIMARIA

3. GRUPO III: CIRROSIS (10%)

3.1. CIRROSIS POSTHEPATITIS

3.2 CIRROSIS POR HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES

3.2.1 POR HEPATITIS AUTOINMUNE

3.2.2 POR COLANGITIS ESCLEROSANTE AUTOINMUNE

4. GRUPO IV: INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA / FALLO HEPÁTICO AGUDO (7%)

4.1. POR AGENTES VIRALES

4.2. POR TÓXICOS Y FÁRMACOS

4.3 OTRAS CAUSAS

5. GRUPO V: TUMORES (6%)

5.1 HEMANGIOENDOTELIOMA

5.2 HEPATOBLASTOMA

5.3 HEPATOCARCINOMA

Todas las patologías referidas quedan detalladas en la siguiente tabla (Tabla 1.)

ENFERMEDADES SUSCEPTIBLES DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL NIÑO

COLESTASIS	<p>ATRESIA DE VÍAS BILIARES SÍNDROME DE ALAGILLE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR</p>
METABOLOPATÍAS	<p><i>ENFERMEDADES CON LESIÓN FUNDAMENTALMENTE HEPÁTICA:</i> DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA TIROSINEMIA HEMOCROMATOSIS NEONATAL ENFERMEDAD DE WILSON</p>
	<p><i>ENFERMEDADES CON LESIÓN HEPÁTICA Y EN OTROS ÓRGANOS:</i> FIBROSIS QUÍSTICA ENFERMEDADES. POR DEFECTO LISOSOMAL DEFECTOS DE GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO HIPEROXALURIA PRIMARIA</p>
CIRROSIS	<p>CIRROSIS POSTHEPATITIS CIRROSIS POR HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES</p>
FALLO HEPÁTICO AGUDO	<p>POR AGENTES VIRALES POR TÓXICOS POR OTRAS CAUSAS</p>
TUMORES	<p>HEMANGIOENDOTELIOMA HEPATOBLASTOMA HEPATOCARCINOMA</p>

Tabla 1. Enfermedades susceptibles de trasplante hepático en el niño

1.1.1 .GRUPO I: COLESTASIS

El término colestasis define la existencia de una alteración en el flujo biliar. Se caracteriza por la retención de bilirrubina, ácidos biliares y otros componentes de la bilis. Es pues un síndrome de disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar.

Son muchas las entidades que pueden producirla, y se clasifican clásicamente en aquellas debidas a factores externos (infecciones víricas, bacterianas, hipoxia, tóxicos), y las debidas a factores hepáticos intrínsecos. Dentro de estos últimos encontramos la patología que con mayor frecuencia deriva en trasplante en el paciente infantil, la Atresia biliar extrahepática (AVBEH). La incidencia estimada de colestasis neonatal es de 1/5000.^{9,11,13,14}

Clínicamente estas patologías se caracterizan por un cuadro de ictericia, con decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones, y coloración de la orina (coluria). La inmadurez hepática desemboca en un cuadro de insuficiencia hepática de rápida progresión.⁵

Bioquímicamente, el dato diferencial es la hiperbilirrubinemia directa o conjugada, con un valor de la bilirrubina directa mayor del 20% de la cifra de bilirrubina total, generalmente con elevación de los ácidos biliares. Debe descartarse una colestasis mediante la determinación de la cifra de bilirrubina directa en todo recién nacido con una ictericia prolongada más de quince días.^{5,10,15}

A continuación se explicarán las enfermedades hepáticas que producen colestasis susceptible de trasplante hepático.

1.1.1.1 ATRESIA DE VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICA (AVBEH)

Definición: Es una colangiopatía obliterante progresiva que se presenta en el lactante en etapas muy, tempranas. Es el resultado final de un proceso inflamatorio fibro-obliterante progresivo, que afecta a los conductos biliares extra e intrahepáticos. Supone el 44% de los trasplantes hepáticos en la infancia.^{5,16,17}

Incidencia: Aparece en todos los grupos raciales, con mayor incidencia en Asia y la región del Pacífico (en Taiwan tiene una prevalencia de 1/5000 nacidos vivos). En Francia, Reino Unido, y Estados Unidos, la prevalencia es de 1/9000 nacidos vivos. Presenta una mayor afectación en mujeres y una mayor frecuencia en niños de madres de raza negra^{7,8,18}

Etiología y Patogenia: Está demostrado que se desencadena un proceso inflamatorio esclerosante que afecta al árbol biliar en las primeras semanas de vida. La etiología es incierta y se contemplan múltiples factores, como drogas en el embarazo, mutaciones genéticas, mecanismos inmunológicos, o incluso virus (citomegalovirus, virus del papiloma humano, reovirus, rotavirus) en un individuo genéticamente predispuesto. En la actualidad se requieren estudios adicionales para determinar claramente un factor etiológico.^{5,16,17,18,19}

Manifestaciones clínicas: La forma de presentación más habitual es la de una ictericia progresiva que no remite, en un lactante con buen estado general, nacido a término y con un peso adecuado. La ictericia está presente desde el nacimiento o se instala alrededor de la cuarta semana de vida. Los padres detectan claramente la presencia de coluria, pero la hipocolia o acolia con frecuencia pasan inadvertidas. Excepcionalmente puede aparecer sangrado por déficit de vitamina K debido a malabsorción.⁵

En los casos raros en que la afectación es leve, se puede ver retraso en el crecimiento, prurito, ascitis y coagulopatía. Al examen físico, la mayor parte de pacientes presentan hepatomegalia y esplenomegalia.

Existen 2 variantes clínicas, una forma perinatal (85-90% de los casos) con ictericia en el primero o segundo mes de vida y sin anomalías congénitas, y una forma embrionaria (10-15% de los casos) con ictericia desde el nacimiento y malformaciones esplénicas asociadas, malrotaciones intestinales, malposiciones de la vena porta y arteria esplénica, malformaciones cardíacas, etcétera.^{5,16,17,18,19,20}

Diagnóstico: Es fundamental realizar el diagnóstico de forma temprana, ya que a partir de la octava semana de vida disminuye la posibilidad de restablecer el flujo biliar con cirugía. La sospecha diagnóstica debe darse siempre que estemos frente a un neonato con ictericia, hepatomegalia firme y acolia. Ante este cuadro clínico se procederá a realizar lo más rápidamente posible las pruebas diagnósticas pertinentes para llegar al diagnóstico diferencial con otras colestasis.^{5,12}

Las pruebas de laboratorio no son específicas, y pueden corresponder a otras colestasis. Se observan hiperbilirrubinemia conjugada, gran aumento de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina, y leve elevación de las transaminasas. El colesterol puede estar algo elevado y la leucocitosis es un hallazgo frecuente. Los triglicéridos, albúmina y glucemia son normales.⁵La Ecografía abdominal revela ausencia o anomalía de la vesícula, pero una vesícula normal no excluye el diagnóstico. El hígado se encuentra aumentado de tamaño, y el “signo del cordón umbilical” (hilio hepático mayor de 3 mm de espesor) se considera un hallazgo específico de AVBEH, aunque es muy difícil de observar.^{5,12}

La Gammagrafía con IDA (ácido iminoacético) muestra la falta de excreción del isótopo al intestino dentro de las siguientes veinticuatro horas a su administración, pero no es específico de la AVBEH y puede aparecer en otras colestasis. En la biopsia hepática se encuentran los hallazgos correspondientes a la obstrucción del flujo biliar como proliferación ductal, colestasis y fibrosis, inflamación portal y edema. En el 90% de las biopsias, sobre todo a partir de la sexta semana de vida, se consigue un diagnóstico claro, pero en edades más tempranas la histología son menos definidas.⁵

Por último, la colangiografía intraoperatoria es la única prueba que establece un diagnóstico certero y definitivo, ya que confirma “in situ” la presencia de una vía biliar atrésica, a la vez que permite continuar directamente con la cirugía correctora. El estudio histológico del segmento extirpado complementa el diagnóstico.^{5,16,17,18,19,20}

Tratamiento: Tiene como objetivo restaurar el flujo biliar y por tanto la cirugía es la primera opción, siendo la portoenteroanastomosis de Kasai el tratamiento quirúrgico comúnmente elegido. Esta técnica quirúrgica consiste en la exéresis de la vía biliar atrésica remanente con la exposición de los conductos que permanecen permeables a nivel de la placa ductal, y la confección de una anastomosis mediante un asa yeyunal en Y a dicha placa ductal, restituyendo el flujo biliar.²¹ El éxito de la cirugía está directamente relacionado con la edad del paciente, ya que el daño hepático y su evolución hacia la cirrosis están fuertemente influenciados por el tiempo de obstrucción al flujo biliar. Así, en equipos médicos entrenados, la posibilidad de restablecer el flujo biliar en alguna medida cuando la cirugía se realiza antes de los sesenta días de vida es del 80%. Este porcentaje disminuye a medida que aumenta la edad del paciente, siendo del 60% a los noventa días y de tan sólo el 20% en niños mayores.^{5,21}

Pronóstico: El pronóstico a largo plazo del procedimiento de Kasai se encuentra directamente relacionado con la restitución del flujo biliar (calidad y cantidad). Si la restitución es suficiente, la supervivencia alcanza valores del 80-90% a los diez años con buena calidad de vida. Cuando la restitución del flujo se obtiene de forma parcial, la insuficiencia hepática terminal puede atrasarse hasta la pubertad. En aquellos casos en los que no se logra ningún grado de flujo biliar, la supervivencia sin trasplante hepático más allá de los dos años es excepcional. A pesar de lograr un efectivo drenaje biliar con la técnica de Kasai, en muchos niños el daño hepático continúa con progresiva inflamación, fibrosis, cirrosis y daño hepático.^{3,5,11}

Sólo un tercio de los niños sometidos a cirugía sobreviven con su hígado nativo a los diez años del procedimiento, con funcionamiento hepático aceptable. Sin embargo, entre el 70-80% del total de niños sometidos a cirugía requerirán la realización de un trasplante hepático para garantizar su supervivencia. Esta circunstancia, unida a todos aquellos casos de retraso en el diagnóstico, y por tanto de imposibilidad de realización de tratamiento quirúrgico, hace que la AVBEH sea a día de hoy la principal causa de indicación de trasplante hepático en Pediatría en todo el mundo.^{3,5,11}

Indicaciones de trasplante hepático en la AVBEH: La indicación del trasplante hepático está condicionada al éxito del procedimiento de Kasai para restablecer el flujo biliar y al desarrollo de complicaciones. Si el flujo biliar no se ha logrado restablecer para conseguir una función hepática suficiente, el trasplante puede retrasarse el mayor tiempo posible en un niño que crece bien. Si las complicaciones (colangitis, hipertensión portal o pulmonar, ascitis o hemorragias digestivas) ocasionan una mala calidad de vida,

o el estado nutricional empeora, el trasplante debe realizarse sin demora, y esto ocurre con mayor frecuencia entre los seis y dieciocho meses de edad.^{3,5,8,11,22}

Pronóstico del trasplante hepático en la AVBEH: En las últimas décadas, el pronóstico de los niños con AVBEH ha mejorado mucho tras la instauración de los protocolos de trasplante hepático y los avances en la inmunosupresión, consiguiéndose excelentes resultados, con supervivencias de hasta el 90% a los diez años del trasplante. El determinante más importante del éxito del trasplante es el estado general del paciente en el momento de efectuarlo.^{3,5,8,11,22} En consecuencia, la oportuna derivación del niño con posibilidades de requerir dicha terapéutica es fundamental para conseguir buenos resultados.^{3,5,7,8,10} El trasplante hepático como tratamiento inicial no está aceptado, salvo en aquellos niños en los que la enfermedad hepática esté muy avanzada y las posibilidades de restituir el flujo biliar con la cirugía convencional sean inexistentes.^{5,10,11}

1.1.1.2 SÍNDROME DE ALAGILLE

Definición: El Síndrome de Alagille es una enfermedad multisistémica con expresividad clínica variable y herencia autosómica dominante. Fue descrita por primera vez por Daniel Alagille en 1969, en niños con Atresia Biliar intrahepática que tenían familiares con la misma afectación.²³

Se caracteriza por presentar defecto de los conductos biliares intrahepáticos junto a, al menos, 3 de los siguientes 5 criterios clínicos: colestasis crónica, enfermedad cardíaca, anomalías esqueléticas, anomalías oculares y facies característica. En un gran número de casos se acompaña de anomalías dentarias estructurales en forma de hipoplasia del esmalte. Más rara es la afectación neurológica y otras anomalías como malformaciones a nivel del aparato digestivo. Actualmente, supone el 5% de las indicaciones de trasplante hepático en el niño.^{23,24,25,26}

Incidencia: Su incidencia, basada en la evidencia de colestasis neonatal, es de 1/70000 recién nacidos, pero sin embargo esta cifra subestima a muchos individuos que presentan las mutaciones propias de esta enfermedad, ya que cuando se realizan estudios genéticos la incidencia real asciende a 1/30000 recién nacidos.^{23,27,28,}

Etiología y patogenia: La etiología en el 94% de los casos es debida a deleciones y traslocaciones visibles en el brazo corto del cromosoma 20. Se han identificado mutaciones en el gen JAG1, localizado en el brazo corto de este cromosoma. JAG1 es una proteína que actúa como ligando para la unión de receptores de la superficie celular (llamados Noch) de distintos órganos (hígado, corazón, esqueleto, ojos, cara, riñón, etcétera). La unión de JAG1 a Noch hace que este receptor transmita información al dominio intracelular, regulando de esta manera la diferenciación celular. Se han identificado más de 430 mutaciones en el gen, siendo entre el 55 y 70 % esporádicas y el resto hereditarias.⁵

En los casos hereditarios, los padres afectados son hombres en un 50% de los casos y mujeres en el otro 50%. A nivel hepático, la pérdida de expresión de JAG1 en las células del mesénquima en torno a la vena porta, produce un desarrollo defectuoso de los conductos biliares dando lugar a un cuadro de colestasis clínica.^{23,24,25,26,27,28,}

Manifestaciones Clínicas: La afectación clínica es multisistémica, y la calidad de vida en estos pacientes está muy alterada, tanto física como psicosocialmente. En el hígado, en las series publicadas, alrededor del 80% de los casos presentan colestasis neonatal con ictericia, acolia, y hepatomegalia. Aparece prurito entre los 3-5 meses, siendo de los más severos entre las enfermedades hepáticas crónicas. El 20% de casos que no presentan ictericia neonatal se diagnostican posteriormente por prurito, retraso del crecimiento,

hepatomegalia, alteración de la función hepática, o soplo cardíaco.^{23,24,25,26,27} Al final del primer año aparecen xantomas (a partir de cifras de colesterol > 500mg/dl) en dedos, pliegues palmares, nuca, orejas, fosa poplíteas, nalgas y pliegues inguinales. Se produce malabsorción severa de grasas y vitaminas liposolubles, dando lugar a esteatorrea en el 96% de los casos, y malnutrición con retraso severo del crecimiento en el 50-87% de los niños, sobre todo en los primeros años de vida. El retraso estatural no es sensible a la administración de hormona de crecimiento exógena. Se han descrito también casos de pubertad retrasada, hipogonadismo, hipotiroidismo y diabetes insulín-dependiente.

Respecto al corazón, el 94 % de los pacientes con Síndrome de Alagille tiene alguna malformación cardíaca. La más frecuente es la estenosis o atresia de la arteria pulmonar, sola o asociada a otras anomalías estructurales cardíacas. Las anomalías cardíacas combinadas ocurren en un 24 % de los pacientes, siendo la más frecuente la Tetralogía de Fallot (12%). Parece que las formas más severas de Fallot, especialmente con atresia pulmonar, ocurren con mayor frecuencia en niños con Alagille que en la población general con Fallot. Todas las muertes precoces en el Síndrome de Alagille son por enfermedad cardíaca. El 11 % de los niños con este síndrome precisan de cirugía cardíaca en la infancia, con una mortalidad que oscila entre el 35 y 75 %, especialmente en los cuadros con atresia de la arteria pulmonar. El grupo del King's College realiza pruebas de estrés cardíaco como valoración pretrasplante.²⁶

También existe afectación vascular, y ya en 2005 Kamath, en una revisión de doscientos sesenta y ocho pacientes, describió un 95% de anomalías vasculares no cardíacas. En su muestra los accidentes vasculares causaron un 34 % de mortalidad. Parece ser que los

ligandos JAG1 y los receptores Notch tienen un papel importante en el desarrollo del endotelio vascular y por tanto de los vasos sanguíneos.²⁵

Se ha descrito sangrado intracraneal, epidural, subaracnoideo e intraparenquimatoso. Emerick realizó un estudio prospectivo mediante angiografía cerebral por resonancia magnética y encontró anomalías cerebrovasculares en el 38% de los niños. Lykavieris recogió en 2003 una serie de ciento setenta y cuatro pacientes, de los que el 22% presentó sangrado. Se han descrito aneurismas de arteria basilar, cerebral media y carótida interna, y enfermedad de Moyamoya (enfermedad oclusiva arterial intracraneal progresiva).^{24,25,29,30,31}

Existe afectación renal en el 40-50% de los pacientes. Puede haber anomalías estructurales, como riñón único, ectópico, poliquístico, duplicidad ureteral, y estenosis de la arteria renal que produce hipertensión. Puede haber acidosis tubular renal e insuficiencia renal ya desde el periodo neonatal, o bien debutar en la pubertad o en la edad adulta. Este cuadro hace a veces necesario el trasplante renal.^{26,28}

En el esqueleto aparecen lesiones patognomónicas de la enfermedad. Así, se describen “vértebras en mariposa” entre el 30-87% de los niños. En ellas los cuerpos vertebrales están partidos sagitalmente en dos hemivértebras debido a la falta de fusión de los arcos vertebrales anteriores.^{23,28} Otras anomalías descritas son C1 puntiaguda, fusión de vértebras, espina bífida, ausencia de la 12ª costilla, dedos cortos, etcétera.

Además, es frecuente la enfermedad ósea metabólica debida a la malnutrición crónica severa, el déficit de vitaminas D y K, y la enfermedad crónica renal y hepática. Ello da lugar a osteoporosis y fracturas patológicas recurrentes a una edad media de 5 años,

sobre todo en el fémur. Estas fracturas pueden ser indicación de trasplante hepático.^{23,28}

La cara y dientes se ven afectados también de forma especial en este síndrome. El 96% de los pacientes presenta una facies típica de aspecto triangular, con frente prominente, ojos hundidos, hipertelorismo moderado, barbilla puntiaguda, nariz recta o en silla de montar con punta bulbosa, orejas grandes y perfil facial plano. El aspecto facial puede pasar desapercibido los primeros meses de vida.²³ Muchos pacientes presentan hipoplasia severa del esmalte y malposiciones dentarias. También aparecen sinusitis y otitis de repetición, y timbre de voz muy alto.^{23,26} En los ojos, entre el 55-95% presentan embriotoxon posterior (opacidad en la región periférica de la córnea en el punto de unión con la úvea). Además pueden verse microcórnea, queratocono, distrofia macular congénita etcétera.^{23,24,26,27,28,31}

Existe también alteración neurológica. La alteración nutricional y la malabsorción de vitaminas tienen un gran impacto en el desarrollo cerebral. No obstante, al mejorar la nutrición en los pacientes con Síndrome de Alagille, ahora sólo se describe retraso mental en el 2% de los niños y retraso motor grosero en el 16%. Se han descrito también otras alteraciones como atresia y estenosis yeyunal e ileal, microcolon, estenosis de uretra, agenesia de trompas de Falopio, estenosis traqueal y bronquial, etcétera.²⁶

Diagnóstico: Las pruebas de laboratorio muestran un aumento de la bilirrubina hasta treinta veces por encima de su valor normal, ácidos biliares hasta cien veces más elevados, aumento de la fosfatasa alcalina, y GGT hasta veinte veces alta, y niveles de colesterol de hasta 1000-1500 mg/dl. Las transaminasas también están muy elevadas.

Los niveles de vitaminas liposolubles A, D, E, y K aparecen anormalmente bajos y pueden dar lugar a coagulopatías.^{5,27}

Histológicamente se observa una disminución considerable de los conductos biliares, siendo la ratio conducto biliar/porta mayor de 0.9 (valor normal = 0.9-1.8). Hay poca inflamación y poca fibrosis, por lo que es rara la progresión a cirrosis. Estos hallazgos no son patognomónicos, y pueden presentarse en otras colestasis.²⁷

El test genético es el único diagnóstico certero, y permite detectar al 95% de los casos si se realiza una secuenciación directa de la región codificante de los genes. También permiten el estudio familiar, ya que si un padre tiene la mutación, la posibilidad de que aparezca en un segundo hijo es del 50%.^{27,30}

Pronóstico: La supervivencia es variable. En la primera infancia casi todas las muertes son por causa cardíaca, con supervivencias descritas de 40% a los siete años si el defecto es grave. Posteriormente la muerte es debida a fallo hepático o sangrado cerebral.^{3,5,26}

La calidad de vida de estos pacientes empeora debido a las complicaciones de la colestasis, malabsorción grave, prurito incoercible, y fracturas recurrentes. Según la experiencia del King's College Hospital, la enfermedad será muy severa en aquellos niños que con cinco años presenten bilirrubina total mayor de 6.5 mg/dl, bilirrubina directa mayor de 4.5 mg/dl y colesterol mayor de 520mg/dl²⁶.

Indicaciones de trasplante: Entre un 20-50% de los niños con Síndrome de Alagille precisan trasplante hepático, generalmente entre los tres y ocho años de vida.

Las series actuales dan cifras de supervivencia del 70 al 100%.^{3,5,10,25,26,29} En la serie japonesa de Kioto, de veinticuatro niños en los que realizó trasplante de donante vivo la supervivencia a cinco años fue del 80%.²⁹

Las indicaciones de trasplante son consulta o diagnóstico con más de tres o cuatro meses, sin tratamiento quirúrgico previo, cirugía no efectiva, insuficiencia hepatocelular severa e hipertensión portal grave. Es muy importante hacer un pronóstico previo del estado general del paciente, cobrando especial relevancia la valoración pretrasplante del candidato en cuanto al estado cardíaco, renal, y vascular.^{3,7,8} Asimismo, en las pautas de inmunosupresión postrasplante es necesaria la protección renal, y será necesario valorar la afectación ósea previa.²⁶

1.1.1.3 COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA (CIFP)

Definición: Son enfermedades hepáticas infantiles hereditarias con herencia autosómica recesiva que afectan al transporte canalicular, produciendo un cuadro de colestasis con fuerte prurito, en las que en la mayor parte de los casos permanecen normales los valores de GGT. Constituyen el 10% de las indicaciones de trasplante hepático infantil.^{5,32,33,34,35}

Incidencia: Altamente infrecuente, afecta a 1/100000 recién nacidos. Las primeras descripciones se realizaron en grupos étnicos endogámicos como los Amish de Pensilvania (Síndrome de Byler), y niños inuit de Groenlandia.^{5,7,8}

Etiología: Los enfermos de CIFP se clasifican en 2 grupos, en función de los valores de GGT, ya que pueden ser normales o elevados.^{5,32,33,34,35}

1. Con valores normales de GGT encontramos el 80% de los casos y en función a su vez del tipo de defecto, se encuentran dos subtipos:

Defecto de BSEP: BSEP (Bile Salt Export Pump) es la bomba de transporte canalicular de sales biliares. Su déficit produce retención intrahepática de ácidos y sales biliares de

acción tóxica (detergente) para el hepatocito. Se observan mutaciones en el gen ABCB11 (2q24) del Cromosoma 2.

Defecto de FIC1 (Enfermedad de Byler): FIC1 (Familiar Intrahepatic Cholestasis) es una proteína que influye en la composición lipídica de la membrana del hepatocito. La disminución de FIC1 altera la regulación de la concentración de ácidos biliares en el hepatocito. FIC1 también existe en páncreas, intestino y riñón, lo que explica otras alteraciones clínicas de la enfermedad además de la hepatopatía. Se observa alteración en el gen ATP8B1 (18q21-22).

2. Valores de GGT elevados. Suponen un 20% de los casos y son debidos a un defecto de MDR3, que es el transportador canalicular de fosfolípidos, su déficit produce un defecto en el transporte de colesterol-fosfolípido-ácido biliar y cristalización del colesterol, con daño en los canales biliares. Se observan mutaciones en el gen ABCB4 (7q21) del Cromosoma 4.^{5,32,33,34,35}

Manifestaciones Clínicas: El cuadro clínico es el de un recién nacido con peso normal, que presenta ictericia en el 70-90% de los casos, con hepatomegalia importante progresiva a cirrosis, e insuficiencia hepática en pocos años. Otras veces el cuadro es menos grave y permite llegar a mayor edad. El paciente tiene fuerte prurito y retraso pondoestatural.⁵

En el defecto de BSEP la evolución a insuficiencia hepática o cirrosis es rápida, y se produce en los primeros cinco años de vida. No se observan manifestaciones en otros órganos, pero hay posibilidad de desarrollar un hepatocarcinoma en una proporción que va según los autores de un 1 a un 26 %.³³ En el defecto de FIC1 la evolución es más lenta, pero se presentan manifestaciones en otros órganos, con posibles episodios de diarrea

(60%), pancreatitis (8%), sordera neurosensorial y otros. No se observa evolución a hepatocarcinoma. En el defecto de MDR3, la mayoría de los niños presentan hepatomegalia o cirrosis sin filiar a lo largo de la infancia o adolescencia, y la colestasis puede ser anictérica y el prurito es poco intenso.^{5,33,34,35}

Diagnóstico: En las pruebas de laboratorio, la GGT tiene valores normales en los defectos de BSEP y FIC1. En los defectos de MDR3 presenta niveles elevados. En todos los casos, los otros datos de analítica suelen ser parecidos a los propios de un cuadro de colestasis. La biopsia demuestra alteraciones con transformación gigantomitótica en casi el 100% de los niños con defecto de BSEP. En el resto de casos se observan los signos clásicos de colestasis.^{5,33,34,35} El diagnóstico mediante inmunohistoquímica con anticuerpos que objetivan el déficit es prácticamente definitivo, pero debe realizarse un análisis genético para demostrar la mutación y confirmar el diagnóstico.^{5,33,34}

Tratamiento: En general, necesitan soporte nutricional y aporte de vitaminas liposolubles para paliar el escaso desarrollo pondoestatural y el déficit metabólico. El prurito produce un grave deterioro de la calidad de vida y debe tratarse con ácido ursodesoxicólico, aunque a veces se hace necesario el uso de fenobarbital o rifampicina. La derivación biliar externa parcial se ha intentado como solución quirúrgica, pero los resultados conseguidos en las distintas series han sido escasos y no mejoran la calidad de vida del paciente. Es por ello que el trasplante hepático debe plantearse como la terapia principal.^{3,5,33,34,35}

Pronóstico e indicaciones de trasplante: La realización del trasplante se plantea como la mejor alternativa para mejorar la calidad de vida del niño y solucionar la enfermedad hepática avanzada. Después del trasplante la mayoría de los niños sobrevive.

Sin embargo, en un número importante de casos se presenta enfermedad hepática por rechazo inmunológico del injerto.⁵ El tratamiento precoz con altas dosis de inmunosupresores asociados a corticoides hace remitir las complicaciones, aunque se han descrito casos de pacientes que evolucionan a hepatopatía terminal y necesidad de retrasplante.^{5,32}

Es característico en este grupo de niños, que aunque mejore espectacularmente la calidad de vida tras el trasplante, al desaparecer el prurito y conseguirse un adecuado estado nutricional, en muchos casos apenas se produce mejora en el desarrollo estatural, observándose en estos pacientes una baja talla final del periodo de crecimiento.^{3,5,35}

1.1.2. GRUPO II: ENFERMEDADES METABÓLICAS

Constituyen un grupo de enfermedades en las que existe un error del metabolismo que puede ocasionar lesiones a nivel intra o extrahepático, y desembocar en lesiones hepáticas severas o irreversibles, y en algunos casos, lesiones asociadas en otros órganos. Forman el 18 % de las indicaciones de trasplante en el paciente pediátrico. Clásicamente, se agrupan en dos grandes grupos, según afecten exclusivamente al hígado, o se asocien a manifestaciones importantes en otros órganos, siendo éste último fundamental para determinar si el trasplante hepático constituye un tratamiento definitivo o parcial de la enfermedad.³⁶

1.1.2.1. ENFERMEDADES CON DEFECTO A NIVEL HEPÁTICO

1.1.2. 1.1 DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

Definición: La alfa-1 antitripsina (A1-AT) es una proteína cuya función es anular las proteasas de los neutrófilos durante la respuesta inflamatoria sistémica. Su deficiencia, es la causa genética más común de enfermedad hepática infantil, y de enfermedad pulmonar crónica en el adulto.^{5,36,37}

Etiología y patogenia: Es hereditaria autosómica dominante. La mutación se localiza en el Cromosoma 14, donde la presencia de un aminoácido anormal produce una alfa-tripsina anómala que se acumula en el hepatocito. Sólo un 10-15 % de los niños desarrollarán la forma grave de la enfermedad. La proteína anómala retenida en los hepatocitos produce inflamación crónica, fibrosis y por último alteraciones cirróticas en el hígado.^{5,36,37}

Incidencia: Afecta principalmente a blancos caucásicos, localizándose sobre todo en Escandinavia, países Bálticos, Reino Unido y península Ibérica.^{5,37}

Clínica: Alrededor del 90% de los niños afectados debutan con colestasis neonatal o en los primeros meses de vida, con ictericia, coluria, y acolia. De los que tienen ictericia neonatal, aproximadamente una cuarta parte progresa a cirrosis terminal mucho más rápidamente que otras hepatopatías, y requieren prioridad en las listas de espera de trasplantes.^{5,36,37}

Diagnóstico: Puede sospecharse con electroforesis, ante la ausencia o niveles bajos en suero de alfa 1 antitripsina. No obstante, se requiere estudio genético adicional, siendo obligatorio efectuar pruebas de genotipo también a los padres.^{5,36,37}

Tratamiento e indicaciones de trasplante: El único tratamiento de eficacia probada en los pacientes que sufren una rápida descompensación es el trasplante hepático. La supervivencia tras éste se sitúa entre el 90 y 95%, consiguiendo mejorar mucho las condiciones de vida de estos niños.^{5,7,8,36,37}

1.1.2.1.2 TIROSINEMIA HEREDITARIA TIPO I (HEPATORRENAL)

La tirosina es un aminoácido semiesencial en humanos. Se obtiene, en condiciones normales, de la hidrólisis de las proteínas de la dieta o de la hidroxilación de la fenilalanina. Es glucogénica y cetogénica. Se cataliza preferentemente en los hepatocitos, y en menor medida en el riñón.^{5,36}

Etiología: Es un defecto congénito autosómico recesivo, con déficit de la FAH (fumarilacetoacético hidrolasa), enzima que interviene en la degradación de la tirosina, lo que lleva a un acúmulo de metabolitos intermedios (succinilacetona) que producen toxicidad hepática y renal, y neurotoxicidad.^{5,36}

Clínica: Es heterogénea, y puede debutar en cualquier época de la vida, con manifestaciones hepáticas y renales y, en menor medida, neurológicas. Las formas agudas neonatales son las de peor pronóstico. En el hígado, la presentación es aguda o crónica, con ictericia, hepatomegalia, ascitis y sangrado gastrointestinal. El riesgo de hepatocarcinoma es muy elevado. Los riñones alcanzan hasta tres veces su tamaño, y existe afectación tubular con nefrocalcinosis y disminución del filtrado. A nivel de sistema nervioso se presentan episodios agudos de neuropatía periférica, con irritación y dolor. Otras manifestaciones clínicas son hipoglucemia y miocardiopatía hipertrófica.^{5,36}

Diagnóstico: A nivel bioquímico se observa una elevación de tirosina y fenilalanina en sangre, y elevación de las transaminasas. El aumento de succinilcolina es patognomónico de la enfermedad. También está muy elevada la alfa-fetoproteína.^{3,5}

En la biopsia, el hígado presenta nódulos regenerativos y frecuentemente hepatocarcinoma. En el riñón hay dilatación tubular, y en los nervios puede aparecer degeneración axona.

Tratamiento: Es precisa una restricción dietética, retirando los alimentos con tirosina y fenilalanina y asegurando un aporte adecuado de calorías. Actualmente, los fármacos como el NTBC (Nitro-4trifluorometibenzoil-1-3-ciclohexanediona), que actúa bloqueando la degradación de tirosina y el acúmulo de metabolitos tóxicos, se han demostrado efectivos para el tratamiento de muchos pacientes.^{3,5,12}

Pronóstico e indicaciones de trasplante: El tratamiento con NTBC ha cambiado radicalmente el pronóstico de la enfermedad siempre que éste se inicie lo antes posible, ya que cuando se comienza antes de los seis meses de vida el riesgo de hepatocarcinoma disminuye notablemente. En la última década el número de trasplantes ha disminuido drásticamente, debido al diagnóstico temprano de la enfermedad y la alta eficacia del NTBC y se ha reservado sólo para pacientes con fallo hepático agudo, enfermedad hepática crónica avanzada o presencia de hepatocarcinoma.^{3,5,7,8,10,36}

1.1.2.1.3 HEMOCROMATOSIS NEONATAL

Definición: Esta enfermedad es la causa más frecuente de fallo hepático en el recién nacido. Se inicia en la vida intrauterina y se manifiesta en las primeras horas o días de vida. Se caracteriza por depósito de hierro en los hepatocitos y tejidos extrahepáticos.

La distribución de estos depósitos es similar al de la hemocromatosis hereditaria familiar pero, al contrario que ésta, no tiene una base genética.^{5,36}

Incidencia: Se ha descrito en blancos, negros, y asiáticos, siendo la incidencia hombre/mujer de 1:1. Una vez presente en un recién nacido, el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores es mayor del 92%.

Etiología y Patogenia: En la mayoría de los casos se trata de una enfermedad inmune del hígado fetal durante la gestación, con depósito en el hepatocito fetal del complejo C5b-9 como expresión de la lesión causada por IgG materna. El daño severo del hígado fetal produce un fallo en la regulación del hierro, y déficit en la síntesis de transferrina. El aumento de hierro no unido a transferrina produce su depósito como hemosiderina en el tejido hepático.^{5,36}

Clínica: Se produce un fallo hepático horas después del nacimiento, con hepatoesplenomegalia con fuerte ictericia, hipoglucemia, ascitis, edemas y hemorragias por déficit de factores de coagulación. Además se afectan el páncreas, miocardio y tiroides.^{5,12}

Diagnóstico: Se basa en la presencia de fallo hepático neonatal, acompañado de aumento en sangre de hierro y ferritina, con descenso de transferrina, y aumento de su índice de saturación. El hallazgo histológico de depósito de hierro en el hígado, y la existencia de un hermano previo de la misma madre con la enfermedad, confirman el diagnóstico.^{5,12}

Prevención y Tratamiento: La prevención en las mujeres embarazadas con un hijo afecto previo, exige la administración de inmunoglobulina intravenosa, de forma semanal, a partir de la 18 semana de gestación y hasta el final del embarazo.

El tratamiento en el recién nacido enfermo consiste en la exanguinotransfusión con concentrado de hematíes con plasma fresco y Gammaglobulina intravenosa 1g/Kg.⁵

Indicación de trasplante: Sólo en el caso en que el recién nacido no responda al tratamiento anterior está indicado el trasplante. Las actuales pautas de prevención de esta patología, hace que el número de pacientes que precisan trasplante hepático sea casi nulo.^{6,7,8,26}

1.1.2.1.4 ENFERMEDAD DE WILSON

Definición: Es un trastorno genético en la excreción biliar del cobre. Causa una acumulación progresiva del mismo en el hígado, y posteriormente daño del Sistema Nervioso Central. Existe tratamiento eficaz, por lo que es una causa poco frecuente de trasplante en el paciente infantil.^{5,38,39,40}

Etiología y Patogenia: El trastorno que origina la Enfermedad de Wilson (EW), es una mutación en el Cromosoma 13, locus 13q14.3-q21.1 en un gen denominado ATP7B. La proteína ATP7B promueve la incorporación de cobre en el hepatocito, para excretarse posteriormente por vía canalicular. Las mutaciones en ATP7B pueden truncar la síntesis de proteína y por tanto la eliminación de cobre, que se deposita en exceso en el hepatocito y sale a la circulación. Así, aumenta el cobre sérico y llega a otros tejidos, siendo el tejido cerebral el más sensible a su toxicidad. También se puede producir daño en las células tubulares renales y hemólisis.^{5,38,39,40}

Manifestaciones Clínicas: Los niños menores de diez años consultan generalmente por hepatopatía, mientras que en la segunda década de la vida un 74% presenta también clínica neuropsiquiátrica. Muchos casos permanecen asintomáticos durante mucho tiempo. En el hígado, la sintomatología aparece en pocas ocasiones en la infancia, siendo los casos de EW avanzada los que presentan ictericia, ascitis, arañas vasculares,

hepatomegalia y sangrado. La EW a veces cursa con aparición brusca, aguda y fulminante, con insuficiencia hepatocelular, hemólisis y muerte del paciente. La mayoría de los casos descritos son mujeres, y requieren casi siempre trasplante urgente. También puede aparecer anemia hemolítica por el aumento de cobre libre. Se asocia a veces a insuficiencia hepática fulminante.^{5,38,39,40} La mayoría de los casos con síntomas neuropsiquiátricos comienzan entre los trece y veinte años de edad. Existen síntomas motores pero no sensitivos. Los síntomas pueden ser temblor, dificultad para articular palabras, rigidez, distonía, ataxia y movimientos coreiformes. Vienen precedidos de cambios de carácter o de descenso del rendimiento intelectual años antes. Es patognomónica la aparición del Anillo de Kayser- Fleischer en la córnea por depósito de cobre, pero cuando ocurre, la enfermedad neurológica ya está avanzada.^{5,38}

Diagnóstico: Debe considerarse en cualquier individuo, de cualquier edad, que presenta anomalías hepáticas y neurológicas. Los datos clave para el diagnóstico son: anemia hemolítica con test de Coombs negativo, presencia de Anillo de Kaiser-Fleischer, síntomas neurológicos, cobre urinario alto, ceruloplasmina baja, cobre hepático elevado y, sobre todo, mutación en el gen ATP7B.^{5,38}

Tratamiento e indicación de trasplante: El tratamiento médico es altamente efectivo, aunque debe mantenerse toda la vida. La pauta actual contempla la administración de fármacos como penicilamina (forma quelatos con el cobre que se eliminan por orina), trientina (quelante), o sales de Zinc (dificultan la absorción intestinal). La penicilamina se considera el fármaco más potente y rápido, pero con mayores efectos adversos que la trientina. Estas medidas terapéuticas se asocian a exclusión de la dieta de los alimentos ricos en cobre, como chocolate, setas, frutos secos y mariscos.^{5,38}

Dado que el tratamiento médico resuelve la mayor parte de los casos, las indicaciones de trasplante quedan reservadas a aquellos sin respuesta a los fármacos o en los casos con fallo hepático fulminante, siendo entonces la indicación prioritaria y urgente.^{39,40}

1.1.2.2 ENFERMEDADES CON LESIÓN HEPÁTICA Y EN OTROS ÓRGANOS

1.1.2.2.1 FIBROSIS QUÍSTICA

Es una enfermedad multiorgánica que afecta en todos los casos al aparato respiratorio, las glándulas sudoríparas y el páncreas exocrino, y en menor proporción a otros órganos como el hígado, páncreas endocrino, intestino y conductos deferentes.^{5,41,42}

Etiología y Patogenia: Su incidencia afecta a uno de cada 3500-5500 nacidos vivos y se detecta en la primera década de la vida. Se hereda con carácter autosómico recesivo y se evidencian mutaciones (hasta 1700) en el gen que codifica la proteína CFTR que regula la conducción transmembrana. La mutación predominante es la F508del. A nivel hepático, la proteína CFTR se localiza en la membrana apical de los colangiocitos y su misión es contribuir a la formación de bilis mediante el estímulo de la secreción de cloro, bicarbonato y agua, diluyendo y alcalinizando la bilis en los conductos. Las mutaciones de esta proteína en la fibrosis quística hacen que esté ausente o sea completamente anormal dando lugar a un espesamiento de la bilis, obstruyendo los conductos biliares y produciendo secundariamente una inflamación de hepatocitos y colangiocitos que posteriormente pueden progresar a fibrosis focal o multilobular.^{41,42}

Manifestaciones Clínicas: La enfermedad hepática se detecta en la primera década de la vida pero sólo afecta al 25-35 % del total de pacientes, tratándose de una complicación con frecuencia no grave, de curso lento y progresivo. La manifestación más precoz es la hepatomegalia y puede permanecer asintomática durante años. Los cálculos biliares son

más frecuentes que en la población sana pero se presentan sólo en un 1-10% de los pacientes. Menos del 10% de los casos llega a presentar cirrosis con hipertensión portal e hiperesplenismo. Es frecuente y grave la malnutrición, debido al gasto energético elevado, lo que conlleva que el peso, talla y masa grasa sean bajos, por lo que el apoyo nutricional es una medida prioritaria en el tratamiento. También son frecuentes la intolerancia a la glucosa, osteoporosis y malabsorción de grasas debido a la insuficiencia pancreática ^{41,42}

Diagnóstico: El diagnóstico constituye un reto ya que no existen pruebas específicas no invasivas y se basa en exploraciones físicas repetidas, pruebas de función hepática y técnicas de imagen (Ecografía, RNM). La endoscopia y la biopsia hepática pueden estar indicadas, aunque no se realizan de forma rutinaria. ^{5,41,42}

Pronóstico: El pronóstico de la fibrosis quística ha mejorado a lo largo de las últimas décadas, estando actualmente la supervivencia media en torno a los treinta y siete años. La patología respiratoria sigue siendo la principal causa de muerte, y el fracaso hepático la tercera causa en estos pacientes. ^{3,5}

Tratamiento: se requiere un manejo multidisciplinar ya que actualmente no existe una terapia de eficacia demostrada. Es fundamental el apoyo nutricional con un aporte de calorías elevado (20-50% superior a las necesidades basales estimadas) y la administración adecuada de enzimas pancreáticos. Como posibles opciones de tratamiento se han propuesto la administración de ácidos biliares sintéticos, vías secretoras alternativas y antifibróticos como la curcumina y el ortovandante. ^{5,41,42}

Indicaciones de trasplante hepático: La indicación de trasplante hepático vendrá definida por la existencia de una hepatopatía severa e irreversible con hipertensión portal severa, esplenomegalia y varices esofágicas, además de grave malnutrición, lo

que ocurre en menos del 5% de los casos. El trasplante podrá ser sólo hepático o combinado (hepatopulmonar o hepatopancreático). La mayoría de los autores consideran que es necesario realizar el trasplante combinado en la edad pediátrica, antes de que la función pulmonar experimente un deterioro importante y se agrave la malnutrición.^{7,8,41,42}

1.1.2.2.2 ENFERMEDADES POR DEFECTO LISOSOMAL

Son trastornos de herencia autosómica recesiva debidos a defectos enzimáticos, que habitualmente se manifiestan en los primeros meses de vida. Su incidencia es grande en poblaciones específicas como los judíos Ashkenazi (1/600) o ciertas poblaciones del norte de África.⁵

Clínica: cursan con hepatomegalia, insuficiencia respiratoria, retraso neurológico, lesiones renales y displasia esquelética. La evolución es rápidamente progresiva y puede producir la muerte del paciente en los primeros años de vida.^{5,12}

Dentro de las enfermedades por defecto lisosomal podemos distinguir:

1. Enfermedad de Gaucher, con defecto de la glucocerebroxidasa
2. Enfermedad de Niemann- Pick, con defecto de la esfingomielinasa
3. Enfermedad de Wolman o trastorno por depósito de ésteres del colesterol, con defecto de la lipasa ácida lisosomal.

Tratamiento e indicaciones de trasplante: Los tratamientos disponibles se basan en terapias de sustitución enzimática y en algunos casos tratamientos con chaperonas (moléculas estabilizadoras de los metabolitos anómalos). En estas enfermedades el depósito se produce no sólo en los hepatocitos sino en todas las células del sistema retículo-endotelial, por lo que el trasplante corregiría el déficit enzimático a nivel

hepático pero no a nivel de otros órganos, por lo que la enfermedad podría no ser controlada.^{3,7,8}

1.1.2.2.3 DEFECTOS CONGÉNITOS DE GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS

Aunque en estos defectos puede detectarse una lesión hepática severa además de diversas alteraciones en proteínas de síntesis hepática que pueden originar complicaciones trombóticas, no existe experiencia de trasplante.^{3,5}

1.1.2.2.4 ENFERMEDADES DE LA CADENA MITOCONDRIAL

Algunas de estas enfermedades pueden causar fallo hepático agudo en neonatos, o fallo progresivo en mayores de 2 meses, pero únicamente serían susceptibles de trasplante si el defecto es exclusivamente hepático y no hay alteraciones neurológicas.^{3,5}

1.1.2.2.5 DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS: ENFERMEDAD DEL JARABE DE ARCE

Definición: La enfermedad de orina de jarabe de arce es una enfermedad metabólica en la que se produce un fuerte acúmulo de aminoácidos ramificados con gran neurotoxicidad y rápida progresión del daño neurológico.^{5,36,43,44}

Etiología e incidencia: Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Se han propuesto varios subtipos genéticos, habiéndose encontrado múltiples mutaciones hasta el momento actual. La incidencia varía entre 1/20000 y 1/185000 nacidos vivos. En algunos grupos étnicos se ha descrito una mayor incidencia. La causa es un defecto en la vía metabólica de los aminoácidos de cadena ramificada (ACR) que origina un acúmulo de leucina, isoleucina y valina y sus correspondientes alfa-cetoácidos (CACR) en todos los fluidos corporales y órganos como el hígado y sobre todo el cerebro.^{5,36,43,44}

Clínica: La forma neonatal es la más frecuente y grave. Los recién nacidos afectados no tienen ningún síntoma al nacer, y tras un periodo asintomático de días, presentan un olor dulzón característico de la orina, y posteriormente un cuadro progresivo de succión débil, rechazo del alimento, letargia, hipertonía de extremidades (movimientos de pedaleo y boxeo), bradicardia, bradipnea, y por último coma y muerte. Hay formas intermedias que aparecen entre el quinto y sexto mes de vida, y otras formas intermitentes en las que los síntomas neurológicos se desarrollan en situaciones de aumento del catabolismo como infecciones, cirugía, y otros. ^{43,44}

Diagnóstico: Bioquímicamente presentan cetosis y cetonuria, con o sin acidosis. Los niveles de ACR y CACR están muy elevados en plasma y orina, así como las concentraciones de leucina, isoleucina y valina. Se observa edema cerebral generalizado tanto en tomografía axial computarizada como en resonancia nuclear magnética. El diagnóstico se confirma con la demostración del defecto enzimático en cultivos de fibroblastos o linfoblastos del paciente. ^{5,43,44}

Tratamiento e indicación de trasplante: El objetivo primordial es reducir los niveles de ACR por su fuerte neurotoxicidad. El tratamiento debe ser instaurado de manera urgente con terapia de diálisis y medidas de inducción del metabolismo. La indicación de trasplante es una estrategia neuroprotectora y debe ser precoz, ya que permite la normalidad metabólica puesto que el hígado trasplantado es capaz de degradar más del 90% de los aminoácidos ramificados, lo que minimiza el daño cerebral. Aunque el trasplante actualmente se considera útil en estas metabolopatías la investigación actual se dirige preferentemente al desarrollo de técnicas de terapia génica ya que los actuales estudios de experimentación animal presentan resultados prometedores. ^{3,5,7,8}

1.1.2.2.6 DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Son enfermedades que se heredan de forma autosómica recesiva, debidas a déficit de enzimas mediadoras en el metabolismo de hidratos de carbono que se acumulan en cantidades excesivas en tejidos como el hígado, cerebro, riñón y otros.

Se clasifican en: Galactosemia (déficit de galactosa 1 uridil transferasa), Fructosemia (déficit de fructoquinasa) y Glucogenosis, como la Enfermedad de Von Gierke (defecto de la glucosa 6 fosfatasa).⁵

Clínica: Debutan en el momento en que se introducen los alimentos (leche, frutas etc) en la dieta, y cursan con síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal), manifestaciones hepáticas (hepatocoagulopatía severa) y neuronales (hipotonía, letargo y anomalía motoras). Pueden asociarse a tumores (hepatocarcinoma).

Tratamiento e indicaciones de trasplante: Consiste en la eliminación de la dieta de los alimentos que producen la intolerancia. La indicación de trasplante deberá individualizarse y estará indicada en los casos de grave deterioro metabólico y neurológico, así como en la asociación a hepatocarcinoma.^{3,5}

1.1.2.2.7 HIPEROXALURIA PRIMARIA

En esta enfermedad, el déficit hepático de alanina–glioxilatotransferasa peroxisomal causa aumento de oxalato. El tratamiento de la hiperoxaluria será el trasplante hepático aislado antes del desarrollo de insuficiencia renal o el trasplante hepatorrenal si ya existe insuficiencia. La toma de decisión del momento del trasplante hará necesario sopesar el pronóstico de la calidad de vida a medio plazo frente a las posibilidades de supervivencia y complicaciones del trasplante.^{5,36}

1.1.3. GRUPO III: CIRROSIS

1.1.3.1 CIRROSIS POSTHEPATOPATITIS AUTOINMUNE (HAI)

Es una enfermedad inflamatoria hepática que afecta mayoritariamente a mujeres (75%), debida a una respuesta inmunitaria anormal y prolongada a un autoantígeno hepático desconocido, asociándose hasta en un 30-70% de casos a determinados HLA II (DR, DQ) y anticuerpos KM. Los factores hereditarios son evidentes, existiendo antecedentes familiares de enfermedad de base autoinmune.^{5,45,46}

Clínica: Debuta en niños previamente sanos, aunque alguna enfermedad de base, como la diabetes o celiacía, pueden estar presentes. Incide sobre todo en niños menores de 2 años con manifestaciones generales como astenia, anorexia, fiebre, dolor abdominal o artralgia y síntomas de hepatopatía avanzada con ictericia. En algunos casos debuta con fallo hepático fulminante.^{5,45}

Tratamiento: El tratamiento convencional se realiza con corticoides orales (prednisona/prednisolona) asociados a Azatioprina. Otras pautas incluyen tratamiento con ciclosporina (si no hubo fallo hepático inicial). En algunos casos se asocian a tacrolimus, sirolimus o rituximab, si no se observa remisión.^{5,45}

Indicaciones de trasplante: La hepatitis autoinmune debuta como hepatitis fulminante en un pequeño porcentaje de casos, preferentemente lactantes, y sólo un tercio de éstos remiten con tratamiento médico ya que suele detectarse cuando la hepatopatía está muy avanzada.(coagulopatía, ascitis). En estos casos resistentes al tratamiento de soporte, el trasplante precoz será la única opción terapéutica para salvar la vida de estos pacientes.^{3,5,7,8,45,46}

1.1.3.2. CIRROSIS POR COLANGITIS ESCLEROSANTE AUTOINMUNE

Es un trastorno inflamatorio crónico autoinmune con estenosis y dilataciones irregulares de los conductos biliares, que progresa lentamente pero de forma progresiva a cirrosis hepática y fracaso hepático terminal, con incremento del riesgo de aparición de colangiocarcinoma y cáncer de vesícula biliar.^{5,46,47}

Incidencia: Su incidencia es de 1/100.000 y se asocia a la presencia de haplotipos HLA y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Está fuertemente ligada a trastornos como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y en menor grado con anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica, Síndrome de Sjögren etcétera.^{5,46,47}

Clínica: Debuta habitualmente en la adolescencia y tiene predominancia masculina. Los síntomas iniciales son dolor abdominal, fatiga, anorexia, y pérdida de peso, pudiendo asociarse en algunos casos a colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn. Los síntomas hepáticos incluyen hepatoesplenomegalia, ictericia y prurito.⁵

Diagnóstico: El diagnóstico definitivo requiere una biopsia hepática, imagen biliar y determinación de anticuerpos.

Tratamiento: No existen terapias específicas, instaurándose tratamientos con ácido ursodesoxicólico (UDCA) e inmunosupresores convencionales como corticoides o Azatioprina con malos resultados, sobre todo en la adolescencia. Por ello, el trasplante hepático es la única opción terapéutica ante cirrosis y signos de insuficiencia hepática. Sin embargo, la tasa de reimplante es mayor que en otras patologías ya que existe un elevado riesgo de rechazo agudo, y en menor grado crónico.^{3,5,7,8,36,46}

1.1.3.3 OTRAS CIRROSIS POSTHEPATITIS Son excepcionales en el niño como indicación de trasplante.

1.1.4. GRUPO IV: INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

La insuficiencia hepática aguda o fallo hepático agudo es un síndrome de disfunción severa y repentina de las células hepáticas con necrosis de éstas y liberación de toxinas, que desemboca rápidamente en fracaso de la función de síntesis y detoxificación del hígado, produciendo un fallo multiorgánico que puede acabar con la vida del paciente. El diagnóstico precoz y el tratamiento de apoyo mejoran el pronóstico de la enfermedad, pero el trasplante de hígado sigue siendo el único tratamiento definitivo en la mayoría de los casos.^{5, 47,48,49}

Etiología: Las causas del fallo hepático agudo (FHA) varían según la edad y la localización geográfica. Su incidencia se estima en 5.5 por millón de habitantes de todas las edades. Puede ser indeterminada hasta en un 60% de los casos, y cuando ésta se averigua, es debida a las causas que a continuación se describen:^{5, 47,48,49}

1.Viral: La hepatitis A y E transmitidas por el agua son la causa más frecuente de FHA en los países en desarrollo. Aunque normalmente la enfermedad es de curso benigno, un pequeño porcentaje desarrolla fallo hepático agudo. La hepatitis B puede producir FHA si se agudiza o reactiva. Los recién nacidos de madres HBeAg negativas tienen un riesgo mayor y pueden presentar FHA en un plazo entre 6 semanas y 9 meses. La infección por el virus de la hepatitis C no se ha descrito como causa de FHA. Otros agentes virales implicados son Herpes virus, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, varicela-zóster, y Herpes I y II^{47,48,49}

2.Fármacos y toxinas: Son la causa más común de FHA en adultos y niños en los países desarrollados. El Acetaminofeno es el fármaco más comúnmente asociado con el FHA, seguido de otros como antibióticos, AINE (ácido acetilsalicílico, diclofenaco),

paracetamol, isoniacida y otros. Se ha descrito también FHA por intoxicación por setas (*Amanita Phalloides*) y algunas hierbas medicinales.^{5, 49}

3. Por trastornos metabólicos: El FHA por enfermedades metabólicas es más común durante el primer año de vida. La Galactosemia, Tirosinemia Tipo I y la fructosemia son algunos de los trastornos metabólicos que se presentan en el periodo neonatal con FHA. Otras causas de FHA son enfermedades mitocondriales, Enfermedad de Wilson, Hemocromatosis neonatal, neoplasias malignas (linfocitosis, leucemias, linfoma) y Hepatitis autoinmune.⁴⁹

Clínica: El FHA desencadena un fallo multiorgánico con coagulopatía grave por déficit de producción de factores de coagulación, encefalopatía hepática en algunos casos y manifestación clínica y bioquímica de lesión hepática aguda sin evidencia conocida de enfermedad hepática crónica.⁴⁹

Tratamiento: La instauración de un tratamiento de soporte debe ser inmediata con la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos para seguimiento continuo. Se administrarán antibióticos de amplio espectro y antifúngicos profilácticos, y en el caso de neonatos y lactantes debe añadirse Aciclovir preventivamente.^{5,46,47,48,49}

Indicaciones de trasplante: Dado que la mortalidad, a pesar del tratamiento médico de soporte, es elevada (alrededor del 70%), el trasplante de hígado es el único tratamiento definitivo que incrementa la supervivencia en los casos de FHA pediátrico. No obstante, estará contraindicado en los casos de neoplasias hematológicas malignas, sepsis incontrolada, trastornos sistémicos mitocondriales y metabólicos y Síndrome de distress respiratorio agudo.^{5,7,8,49}

1.1.5. GRUPO V: TUMORES

Los tumores hepáticos son relativamente infrecuentes, con una incidencia estimada de entre 0.5-2.5 casos por millón de habitantes. Suponen el 0.5-2% de todas las neoplasias infantiles. De ellos, el hemangioma hepático infantil, el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma suman aproximadamente dos tercios de todos los casos. Pueden desarrollarse sobre un hígado sano (hepatoblastoma) o enfermo (hepatocarcinoma)^{50,51}

1.1.5.1. HEMANGIOMA HEPÁTICO

También llamado hemangioendotelioma hepático, es un tumor vascular benigno compuesto por células endoteliales con alta posibilidad de invasión vascular. Las lesiones pueden ser únicas (55%) o múltiples (45%) afectando a uno o dos lóbulos hepáticos.^{5,50,51}

Incidencia: Es el tumor hepático más frecuente durante el primer año de vida, ya que hasta un 90% de los casos se manifiestan en los dos primeros meses, y el tumor benigno más frecuente en la infancia.^{5,}

Clínica: El debut clínico se produce en los primeros meses de vida, con distensión abdominal y palpación de una masa blanda. Un pequeño porcentaje presentan insuficiencia cardiaca congestiva (lesión múltiple) y los casos más graves pueden complicarse con el Síndrome de Kasabach-Merrit (trombopenia, coagulación intravascular diseminada) o fallo hepático agudo.⁴⁶

En el caso de la lesión única, ésta suele ser asintomática, y muchas de ellas se descubren accidentalmente en una ecografía prenatal involucionando rápidamente en la mayoría de los casos. En las lesiones multifocales puede haber también ausencia de síntomas,

aunque en un pequeño número de pacientes puede presentarse una insuficiencia cardiaca de alto riesgo debido a la presencia de shunts arteriovenosos que condicionan una gran hepatomegalia, compresión de la vena cava inferior y alto compromiso respiratorio

Tratamiento: No existe actualmente una pauta de tratamiento universalmente aceptada. En el caso de una lesión asintomática y única es razonable esperar la posible regresión tumoral. En el caso de multifocalidad o repercusión clínica, es necesario el tratamiento quirúrgico, que puede asociarse al uso de corticoides y quimioterapia si son lesiones multifocales.^{50,51,52,}

Indicaciones de trasplante: Cuando la resección quirúrgica es imposible, la única opción es el trasplante. La experiencia es muy escasa en este tipo de tumor. La indicación es difícil, ya que hay que tener en cuenta que en un elevado porcentaje de casos el tumor va a regresar de forma espontánea, generalmente a partir del año de vida. Por tanto, sólo se realizará el trasplante cuando a pesar del tratamiento quirúrgico y médico disponible, el tumor permanece sintomático y con alto riesgo vital^{5,7,8,50,51,52.}

1.1.5.2. HEPATOBLASTOMA

Etiología e Incidencia: Es el tumor hepático maligno más frecuente en la infancia, y supone aproximadamente el 1% de todos los tumores pediátricos y alrededor del 75 % de los cánceres hepáticos en niños. La incidencia es de 0.5-1.5 casos por millón en niños menores de 15 años. No se ha descrito predilección racial del tumor, pero sí un predominio masculino de entre un 1.5:1 a 2:1 sobre el sexo femenino. Como factores de riesgo se han señalado la prematuridad y el bajo peso al nacer. La mayoría de los casos

son esporádicos, pero se han descrito formas familiares, sugiriéndose actualmente el papel de los cromosomas 5 y 11 en su patogenia.^{5,50,53,54}

Clínica: El debut clínico habitual es el descubrimiento de una masa abdominal asintomática en un niño pequeño. En estadios avanzados pueden presentar además pérdida de peso, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Sólo un 5% presenta ictericia. Un 20% tienen metástasis en el momento del diagnóstico, en la mayor parte de los casos pulmonares.^{5,50,53,54}

Diagnóstico: En la analítica, además de anemia y trombocitosis existe una elevación muy marcada de la alfa-fetoproteína en el 90% de los casos. La ecografía presenta una masa bien definida, intrahepática, más frecuentemente en el lóbulo hepático derecho.

Tratamiento e indicaciones de trasplante: El tratamiento consiste en la resección completa del tumor junto con quimioterapia pre y postoperatoria, principalmente con cisplatino, 5-fluracilo y vincristina. Aquellos casos en los que tras el tratamiento preoperatorio con quimioterapia se confirma la imposibilidad de resecar el tumor, tienen como única posibilidad el trasplante hepático. Esta necesidad oscila en torno a un 8-10% del total de los pacientes. El mejor factor pronóstico es una buena respuesta a la quimioterapia pretrasplante. No existe el mismo acuerdo sobre la quimioterapia postrasplante. La presencia de metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico no contraindica el trasplante, siempre que éstas desaparezcan con la quimioterapia. En general los resultados del trasplante son buenos, con series de supervivencia global por encima por encima del 80%.^{5,7,8,50,51,52,53}

1.1.5.3. HEPATOCARCINOMA

Etiología e Incidencia: Es un tumor de alta malignidad que se desarrolla fundamentalmente en niños mayores, siendo la edad media del diagnóstico alrededor de los doce años, y el 65% de los casos se observan por encima de los diez años. Su incidencia es escasa, entre 0.5-1 caso por millón.^{5,52,}

Al igual que sucede en pacientes adultos, también en niños se ha vinculado la incidencia del hepatocarcinoma con la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), apareciendo el tumor tras periodos tan cortos de exposición al virus como 3 años. En nuestro medio, la prevalencia a largo plazo (diez a veinte años) en niños con hepatitis crónica por VHB es alrededor del 1%, mientras que en áreas de alta prevalencia de la infección las cifras se han elevado hasta un 100% de casos con hepatocarcinoma.^{5,52}

Otras condiciones clínicas que se han asociado a este tipo de tumor son la infección por virus C de la hepatitis, enfermedades metabólicas como la tirosinemia (riesgo de aparición tumoral del 37-50%) o la glucogenosis tipo 1A (11 % mde malignización), y otras enfermedades hepáticas con riesgo de desarrollar cirrosis como la atresia biliar, colestasis familiares, déficit de alfa-1 antitripsina, Síndrome de Alagille y otras.

Clínica y Diagnóstico: En la mayoría de los casos, la presentación clínica es en forma de dolor abdominal o detección de una masa abdominal; en los casos en los que el tumor se desarrolla sobre una cirrosis, son los signos analíticos derivados de ésta los que dominan el cuadro clínico. En un 50% de los casos el tumor es multifocal con invasión de ambos lóbulos hepáticos. Es característico que presente áreas de necrosis, hemorragia y calcificación.

El tumor metastatiza pronto, sobre todo a pulmón y ganglios linfáticos regionales, y están presentes en el momento del diagnóstico hasta en un 30 % de los casos.

Diagnóstico: la masa tumoral se observa con ecografía, scanner y resonancia magnética. La confirmación se realizará con la biopsia hepática. En dos tercios de los pacientes se observa un aumento de la alfa-fetoproteína.^{3,5}

Tratamiento: La única opción terapéutica, al igual que sucede con el hepatoblastoma, es la resección quirúrgica completa del tumor combinada con quimioterapia pre y postoperatoria (cisplatino, carboplatino y doxorrubicina), con la diferencia respecto de aquel que habitualmente el diagnóstico se realiza en una fase avanzada de la enfermedad (multifocalidad, existencia de metástasis, diseminación extrahepática o invasión vascular), lo que supone que sólo un pequeño número de casos son resecables, incluso después de la quimioterapia. Actualmente se investigan otras líneas de tratamiento como la asociación de la quimioterapia actual con fármacos como la talidomida, o anticuerpos monoclonales como el sorafenib.⁵²

Indicaciones de trasplante: El pronóstico de estos tumores es muy malo, con una tasa de supervivencia que no supera el 20-30% a los cinco años del diagnóstico. Esto es debido fundamentalmente a la alta quimio-resistencia, y la escasa posibilidad de resección completa. Es por ello, que en los casos irresecables, sin extensión hepática, el trasplante es la única opción de tratamiento.^{7,8,50,51,52,54}

Aunque la experiencia en niños es muy limitada, se consiguen supervivencias a los cinco años del trasplante de hasta el 80 %. Uno de los factores más decisivos para conseguir estos resultados ha sido el acortamiento de los tiempos de espera en la lista de trasplantes y la prioridad en la lista de estos pacientes.⁵⁴

1.2. TRASPLANTE HEPÁTICO INFANTIL: EVALUACIÓN DEL CANDIDATO. PRONÓSTICO. CONTRAINDICACIONES.

El trasplante hepático consigue actualmente unas tasas de supervivencia al año en torno al 85-95% de los casos, y menos de un 10% de pacientes fallecerán en los diez años siguientes, ya que el potencial de viabilidad del injerto hepático, si no hay complicaciones, es indefinido, permitiendo a un elevado número de pacientes trasplantados un desarrollo y calidad de vida normal. Estos datos lo convierten en una opción de tratamiento altamente consolidada en el momento actual, aunque deben sopesarse sus riesgos, derivados del propio procedimiento en sí y de la necesidad de recibir inmunosupresión de manera indefinida.^{5,7,8,55,56}

En la obtención de estos excelentes resultados han influido los avances tecnológicos que posibilitan el diagnóstico y tratamiento precoz, la mejora de las técnicas quirúrgicas, la mejora en el tratamiento de las complicaciones post-trasplante y la utilización de pautas de inmunosupresión individualizadas y personalizadas.

El éxito del trasplante exige, como requisitos fundamentales, una correcta evaluación pretrasplante con adecuada selección de candidato, establecer el momento oportuno para realizar el procedimiento quirúrgico y un apropiado tratamiento y cuidados pre y post-trasplante.^{3,5,7,8,10,55,56} A continuación, se describirá la importancia de esos factores para determinar la idoneidad del candidato, y el momento más adecuado para la realización de procedimiento quirúrgico de trasplante, con objeto de minimizar los riesgos existentes y las posibles complicaciones.

1.2.1. EVALUACIÓN DEL CANDIDATO

Considerar a un paciente como candidato a trasplante hepático supone asumir que éste representa la mejor opción terapéutica con un potencial beneficio, bien en términos de supervivencia, o de mejora de la calidad de vida, o como prevención de posibles complicaciones graves, y que, a su vez, éste beneficio es suficiente para compensar los riesgos que el trasplante en sí y la necesidad de un tratamiento inmunosupresor de por vida conllevan.^{3,7,8}

Una vez indicado el trasplante, se precisa una evaluación general del paciente, teniendo en cuenta todos los aspectos que pueden condicionar la cirugía, o tener un efecto negativo en la evolución postrasplante.^{5,37,}

1.2.1.1. VALORACIÓN DEL PACIENTE^{3,5,7,8,37,57,58}

Valoración hepática, con estudio completo de coagulación y de la función hepática, sistema portal, grupo sanguíneo, etcétera.

Valoración cardíaca para detectar posibles trastornos que deban ser corregidos previamente o ser tenidos en cuenta para el trasplante.

Valoración neurológica clínica, especialmente importante en el fallo hepático agudo, donde la encefalopatía puede ser irreversible y contraindicar el trasplante, y en los casos de enfermedades metabólicas en las que el daño neurológico existente puede condicionar la realización del trasplante.

Valoración pulmonar, especialmente importante en los casos de hepatopatía crónica asociada a un síndrome hepatopulmonar, y en los pacientes con fibrosis quística, ya que el grado de severidad de la afectación pulmonar puede contraindicar el trasplante.

Valoración renal, ya que una de las variables pretrasplante a las que por unanimidad se les asigna un valor predictivo negativo sobre la supervivencia del trasplante, es el fracaso renal. Por tanto, el diagnóstico, prevención y corrección, si fuera posible, de dicha situación suponen uno de los aspectos más importantes en el manejo pretrasplante del candidato.

Valoración nutricional, ya que uno de los aspectos más importantes del manejo pretrasplante del candidato (dado el gran impacto que tiene en la evolución posterior), es la optimización de su estado nutricional mediante el soporte considerado más adecuado en cada caso (oral, enteral o parenteral).

Valoración infecciosa, teniendo en cuenta que deberá buscarse el máximo nivel de protección, mediante el cumplimiento del calendario vacunal vigente para niños sanos según la edad del candidato. Asimismo, será fundamental valorar la exposición previa a infecciones (VIH, VHB, VHC, VHA, CMV, VEB, Herpes y pruebas de tuberculosis).

Valoración psicosocial del entorno familiar con el fin de garantizar el adecuado cuidado y cumplimiento terapéutico pre y post-trasplante.

1.2.1.2 INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA / PRIORIZACIÓN

En la actualidad, el número de donantes cadáver infantiles sigue sin ser suficiente para el número creciente de receptores, y además, los injertos de donante adulto son desechados para el trasplante infantil por sus características inapropiadas, como tamaño, lesiones asociadas, dificultad de la técnica quirúrgica, etcétera.⁵⁹ Esta dificultad del paciente pediátrico para acceder al trasplante hepático, se ha intentado contrarrestar con la realización de técnicas como el trasplante “Split” o el trasplante de donante vivo, y por otra parte mediante la optimización en el uso de los donantes

pediátricos disponibles.^{3,5,60,61} Todas las organizaciones nacionales y supranacionales para la distribución de órganos, contemplan en sus protocolos la posibilidad de una priorización máxima (Urgencia 0 en España) para aquellas situaciones de altísimo riesgo vital, como son el fallo hepático agudo o el fracaso del injerto hepático en las primeras semanas postrasplante. Además de éstas, existen otras otras situaciones también de máximo riesgo como la descompensación aguda en la enfermedad de Wilson o el hepatoblastoma irresecable sin metástasis, que deben ser priorizadas.^{3,5,7,8}

Para el resto de candidatos con enfermedad hepática crónica, la priorización del trasplante se basa en la aplicación de sistemas de puntuación, siendo PELD (Pediatric End Stage Liver Disease) el más extendido. Esta puntuación valora 5 variables: cifra de bilirrubina total, edad, cifra de albúmina, retraso del crecimiento e INR, siendo las dos variables que mostraron un valor predictivo de mortalidad mayor el retraso de crecimiento y la edad inferior a un año.^{3,5,7,8}

1.2.2. FACTORES PRONÓSTICOS DEL TRASPLANTE

En la actualidad los resultados del trasplante hepático en niños son excelentes, con una probabilidad de supervivencia para los receptores de alrededor del 90%, conservando una función normal del injerto a largo plazo. Durante todo este tiempo numerosos factores se han señalado como pronósticos, siendo los más importantes la situación pretrasplante del candidato, la enfermedad de base que motiva la indicación de trasplante, la edad del candidato, el tipo de injerto, la existencia de retrasplante y factores relacionados con el donante.^{3,5,7,8,57}

1.2.2.1 SITUACIÓN PRETRASPLANTE DEL CANDIDATO

La situación clínica del receptor en el momento de la cirugía es el factor más importante de todos los existentes. Según el score PELD, el deterioro de la función renal con necesidad de diálisis, o cifras de aclaramiento de Creatinina anormalmente bajas (menores de 60ml/min/1.73m²), el déficit grave de crecimiento (más de dos SD de la media), la necesidad de soporte vital o ventilatorio, o la rapidez en la evolución, con menos de siete días de intervalo entre la ictericia y el desarrollo de encefalopatía, son factores altamente negativos en el pronóstico postrasplante ^{5,57}

1.2.2.2 ENFERMEDAD DE BASE

Las enfermedades colestásicas y metabólicas presentan en general mejor pronóstico que el fallo hepático fulminante y los tumores hepáticos.

Fallo hepático fulminante Su origen multifactorial, la severa afectación multisistémica que presentan estos pacientes, la grave afectación hepática y renal en muchos de los casos, y el corto espacio de tiempo disponible para encontrar un donante, son factores que condicionan un peor pronóstico. Además, en estos niños se ha descrito una mayor incidencia de fallos primarios del injerto, hepatitis autoinmune o aplasia medular. ^{47,48,49}

Tumores hepáticos. El peor pronóstico es debido al carácter maligno de muchos de estos tumores y su capacidad metastásica. Así, mientras en el caso del hemangioendotelioma el pronóstico es bueno, en el hepatoblastoma los mejores resultados se han obtenido cuando el trasplante se ha indicado como tratamiento inicial tras el diagnóstico, frente a aquellos casos de trasplante “rescate” tras resección tumoral incompleta o recaída tras la intervención. Las metástasis pulmonares, si desaparecen tras la quimioterapia, no son contraindicación para el trasplante. ^{5,50,51, 57,59}

En el caso del hepatocarcinoma, la experiencia en niños es muy limitada, debido a su escasa incidencia. En este tumor son factores de mal pronóstico la invasión vascular, metástasis a distancia, afectación de ganglios y, sobre todo, la alta proporción de casos con enfermedad tumoral avanzada en el momento del diagnóstico.⁵⁰

1.2.2.3 EDAD DEL CANDIDATO

La mayor tasa de mortalidad se ha descrito en el grupo de niños por debajo de los doce meses de vida respecto a los niños de mayor edad.⁵⁷ Esta diferencia es debida a la peor situación clínica pretrasplante en muchos de ellos, y a la mayor incidencia de complicaciones graves relacionadas con la gran dificultad técnica que entraña su trasplante (p.e trombosis de la arteria hepática). No obstante, el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y el mejor soporte médico postrasplante han mejorado la supervivencia en los últimos años.^{59,61} Así, en la series de niños trasplantados en el Hospital Universitario La Paz,^{3,5} sobre ciento ochenta niños trasplantados entre 1997 y 2006, de los cuales un 52 % correspondían a menores de dos años, no se evidenció diferencia en la tasa de supervivencia entre este grupo y el de mayores de dos años.

Sin embargo, en los receptores menores de tres meses, la extraordinaria dificultad técnica del trasplante así como las escasas posibilidades de conseguir donantes adecuados a su peso, son factores que determinan que las tasas de supervivencia al año, publicadas hasta hoy, no den valores superiores al 60%.^{3,55,56}

1.2.2.4. EXISTENCIA DE RETRASPLANTE

El retrasplante implica tasas de supervivencia significativamente menores, respecto al primer trasplante, siendo peores aquellos casos en los que es preciso un retrasplante en los primeros treinta días tras el primero respecto a aquellos casos de retrasplante

tardío. Se han identificado como factores pronósticos, el pequeño tamaño de los receptores (menor de veinte Kg) así como el deterioro severo de la condición clínica.^{3,5,55,56}

1.2.3. CONTRAINDICACIONES EN EL PACIENTE INFANTIL

Las contraindicaciones absolutas del trasplante hepático infantil son escasas e incluyen procesos como trastorno extrahepático severo irreversible con daño neurológico, y enfermedades multisistémicas no reversible con el trasplante hepático como algunas variantes de la Enfermedad de Niemann-Pick, enfermedades mitocondriales, enfermedad de Gaucher y enfermedad de Wolman.^{3,55,56,57} Otra contraindicación absoluta es la sepsis con fallo multiorgánico no controlable, así como tumores hepáticos con metástasis, fundamentalmente metástasis de hepatoblastoma que no responden a quimioterapia y no son susceptibles de resección quirúrgica.⁵⁴ Las contraindicaciones relativas incluyen infección por VIH, hipertensión pulmonar, y de shunt porto-cava

1.3. TRASPLANTE HEPÁTICO INFANTIL: PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE.

1.3.1. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

El trasplante hepático infantil presenta una serie de peculiaridades técnicas que lo hacen diferente al del adulto. En primer lugar, la atresia biliar representa alrededor del 50% de las indicaciones de trasplante pediátrico, y en estos niños la hepatectomía suele ser muy difícil, ya que las hemorragias son muy frecuentes debido a las manipulaciones

quirúrgicas previas, y además presentan severa hipertensión portal. Asimismo, cerca del 20% de niños con atresia biliar tienen malformaciones asociadas intraabdominales, lo que dificulta notablemente el procedimiento quirúrgico.^{60,61} Por otra parte, la necesidad de usar muchas veces en el paciente infantil injertos alternativos al de donante cadáver, dada la escasez de órganos del mismo tamaño, hace que por lo general las anastomosis vasculares sean complicadas, debido a la diferencia de calibre entre los vasos del donante y los del receptor.⁵⁹

1.3.1.1. TIPO DE INJERTO

La escasez de donantes pediátricos y la elevada mortalidad en listas de espera ha propiciado el desarrollo de nuevos tipos de injerto. Así, al injerto entero de cadáver, que constituye la técnica quirúrgica estándar, se han unido actualmente las técnicas de bipartición hepática o Split en cadáver, y las de trasplante de injerto de donante vivo. Al mejorar las técnicas quirúrgicas, la utilización de cualquier tipo de injerto será igual de beneficiosa si dicho injerto se ajusta a los criterios de calidad establecidos.⁶¹

1.3.1.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA ESTÁNDAR

El procedimiento se inicia realizando la **hepatectomía en el receptor** mediante una incisión subcostal bilateral extendida hacia el lado derecho, tratando de minimizar la hemorragia. Tras retraer las costillas, se abren y dividen ligamentos y se expone el pedículo hepático y se realiza su disección. A continuación, se diseca y se liga la vía biliar principal y se expone la vena porta, que con frecuencia es escleroatrófica, lo que dificulta la anastomosis. Una vez liberado todo el hígado, se claman y se seccionan la porta y la arteria, dejando la máxima longitud posible.^{3,5,60,61}

A continuación **se implanta el injerto**, realizando en primer lugar el drenaje venoso del mismo, mediante anastomosis venosa de la cava suprahepática y de la infrahepática. La anastomosis venosa es crucial en la técnica del implante, ya que si es incorrecta, el drenaje venoso del injerto será inadecuado, afectando a su funcionalidad, y además, una vez revascularizado el injerto no es posible rehacerla.^{3,5,61}

Posteriormente se realiza la **reconstrucción portal** mediante la aproximación con anastomosis término-terminal. La existencia con frecuencia de bajo flujo, así como la desproporción de calibres entre la porta donante y la receptora, son los principales problemas que tendrán que solucionar las técnicas quirúrgicas.^{3,5,61}

El paso siguiente es la **anastomosis arterial**, mediante anastomosis término-terminal entre el tronco celiaco del donante y la arteria hepática del receptor, utilizando la confluencia de la arteria hepática con la gastroduodenal o con la esplénica. Una de las preocupaciones más importantes en el trasplante hepático pediátrico ha sido siempre la tasa de trombosis de la arteria hepática, muy superior a la referida en el adulto, y que puede derivar en complicaciones como el fallo hepático fulminante, complicaciones biliares o septicemias de repetición, con una mortalidad muy elevada si no se retrasplanta al paciente. Los problemas técnicos, como el menor calibre de los vasos, parecen estar implicados en esta complicación. El uso de técnicas microquirúrgicas, impulsadas por Tanaka, para la reconstrucción arterial, ha disminuido la tasa de trombosis arterial, que se sitúa actualmente entre un dos y un 5%.^{62,63}

Por último, se realiza la **anastomosis biliar**, habitualmente mediante una hepatoyeyunostomía, indicada en niños de peso inferior a cuarenta Kg. En niños con peso superior, el procedimiento de elección es la anastomosis término-terminal.

1.3.1.3. TÉCNICAS ALTERNATIVAS

La escasez de donantes pediátricos y la elevada mortalidad en listas de espera ha estimulado el desarrollo de técnicas quirúrgicas alternativas.

Reducción hepática ex vivo: Bismuth realizó el primer implante de un injerto reducido con éxito en 1984. El injerto que se obtiene es un lóbulo izquierdo, o más frecuentemente, un segmento lateral izquierdo. Esta técnica permite utilizar donantes de un peso hasta 10 veces superior al del receptor. Además, tiene la ventaja de una menor incidencia de trombosis de la arteria hepática, la posibilidad de aplicación en casos urgentes, y la disminución del tiempo en lista de espera, especialmente en los niños de muy bajo peso.⁶³

Reducción atípica: En ocasiones, el injerto donante es algo mayor de lo deseable y es necesario reducirlo. En estos casos suele reducirse el lóbulo hepático derecho.

Trasplante de donante vivo: Strong, en Brisbane, y Tanaka, en Tokio, iniciaron programas de trasplante de donante vivo en 1990. La experiencia acumulada hasta ahora, con más de mil ochocientos trasplantes realizados en todo el mundo, demuestra que los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia del injerto y de los pacientes son excelentes, con cifras de más de un 90% de éxito al año de trasplante.^{3,5,7,8} La mortalidad del donante se establece en torno al 0.12 %, siendo esta condición la primera y principal a tener en cuenta en este tipo de trasplante. Otro factor a tener en cuenta es la relación entre el peso del donante y el del receptor, ya que determina la porción de hígado adecuada para el niño. El injerto se elige considerando que la masa de parénquima a trasplantar debe ser superior a un 1% del peso del receptor, siendo ideal

un 2%. Además el injerto debe tener una anatomía hepática favorable, que permita una donación segura, así como unas anastomosis vasculares aceptables en el receptor.^{5,62}

Bipartición hepática (Split): Con esta técnica, un hígado de donante cadáver se divide en dos segmentos funcionales, habitualmente un segmento lateral izquierdo y un lóbulo derecho. La bipartición incrementa el número total de órganos para trasplante ante la escasez de donaciones y la creciente mortalidad en las listas de espera. La técnica consiste en la extracción del hígado mediante el procedimiento convencional en el banco de donantes, con el injerto en un recipiente, introducido en una bolsa y sumergido en la solución de preservación, que se mantiene a baja temperatura con hielo y suero frío. Puede también realizarse en donante vivo in situ.⁶¹

1.3.2. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

Las complicaciones médicas, según el momento de aparición, pueden ser clasificadas en inmediatas, precoces o a medio plazo, y tardías o a largo plazo.^{55,56}

COMPLICACIONES INMEDIATAS:

Se producen en los primeros días tras el trasplante. La presentación y la frecuencia se relacionan con datos del receptor, como la edad, causa, estado de la alteración hepática (PELD) y estado nutricional. Incluyen alteraciones metabólicas como la alcalosis metabólica. Sin embargo, la complicación más importante es la ausencia de función del injerto: afecta al 5% de los casos y sus causas son desconocidas. Su presencia se sospecha por una elevación brusca de las transaminasas, y su severidad ocasiona la muerte del paciente salvo que se realice un retrasplante urgente.^{57,58,59}

COMPLICACIONES PRECOCES (A MEDIO PLAZO)

Rechazo agudo: aparece hasta en un 40-60% de los niños entre el sexto día y el primer mes tras el trasplante. Puede ser asintomático o cursar con fiebre, decaimiento, dolor abdominal, leucocitosis y eosinofilia. La confirmación es histológica, con venulitis y ductulitis. El tratamiento debe iniciarse precozmente ajustando los niveles de inmunosupresión y administrando bolos de corticoides (metilprednisolona a 45mg/kg en tres a cinco días). Si no existe respuesta habrá que modificar el inmunosupresor, o a veces se hará necesario el retrasplante.⁵⁷

Rechazo crónico: con los nuevos inmunosupresores su incidencia ha disminuido a menos del 5%. Ocurre desde un mes tras el trasplante hasta un año después, y no se conoce su patogenia. Se manifiesta clínicamente por signos de colestasis y sólo puede tratarse aumentando el inmunosupresor o incluso, en algunos casos, con retrasplante.

Infecciones: son una importante causa de morbimortalidad en el postoperatorio del trasplante hepático. Las primeras que aparecen son las bacterianas, seguidas de las fúngicas, y las más tardías son las virales y las oportunistas.^{55,56}

1. Infecciones bacterianas: afectan hasta a un 35% de los niños trasplantados alrededor del primer mes después de la cirugía. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son Gram positivos como el Estafilococo o Enterococo fecal, siendo cada vez más resistentes a las terapias antibióticas. Es fundamental la prevención pretrasplante administrando Vancomicina durante 7 días antes de la cirugía.^{55,56}

2. Infecciones fúngicas: las más habituales son las producidas por *Cándida Albicans* y excepcionalmente pueden producir una invasión masiva. Otras veces el hongo causante es el *Aspergillus*. En casos de alto riesgo es fundamental instaurar profilaxis con Anfotericina B.^{55,56}

3. *Infecciones víricas*: más de la mitad de los receptores de trasplante hepático pediátrico son menores de un año, y no han tenido contacto previo con muchos virus, por lo que una primoinfección posoperatoria implica un gran riesgo. Los virus que con mayor frecuencia causan infecciones tras el trasplante son el Citomegalovirus, Epstein-Barr y Varicela-zóster. El tratamiento de estas virasis implica la administración de Valganciclovir o Aciclovir a altas dosis.^{55,56}

Síndrome linfoproliferativo: se relaciona con infección por el virus de Epstein-Barr, ocasionando una proliferación de linfocitos B, y constituyendo una de las complicaciones más graves del trasplante hepático en el paciente pediátrico.

La presentación clínica más frecuente es la presencia de hipertrofia amigdalар y adenopatías en pulmón y cerebro. Debe retirarse la inmunosupresión basal, salvo una pequeña dosis de corticoides, e iniciar tratamiento antiviral con Aciclovir intravenoso. Cuando presenta cuadros más avanzados como linfomas, se debe realizar la terapia según los protocolos oncológicos.^{3,5,55,56}

COMPLICACIONES TARDÍAS (A LARGO PLAZO)

Además de alteraciones de la función renal, puede desencadenarse un cuadro de intolerancia a la glucosa e incluso diabetes, relacionados siempre con la fibrosis quística como enfermedad de base. También se ha descrito un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad a partir de la adolescencia, y alteraciones dentarias derivadas de la alteración estética producida por los defectos de formación del esmalte y las tinciones dentarias. Otro problema importante es la hipertriosis asociada a tratamientos inmunosupresores con Ciclosporina. Para minimizar muchas de las complicaciones a largo plazo, es fundamental el papel de la familia en el seguimiento del paciente infantil tras el trasplante.^{5,64,65}

Retraso del crecimiento: entre las complicaciones a largo plazo de los niños receptores de trasplante hepático, hasta un 50% de los casos presentan una talla final de 1 a 3 desviaciones estándar por debajo de su talla diana. Ello es debido en muchos casos a la importante desnutrición existente antes del trasplante, unido a la exposición a los glucocorticoides como inmunosupresor.^{66,67}

Alergias alimentarias: se han descrito sobre todo en niños que son trasplantados antes de los 2 años de vida. Se deben a un aumento de permeabilidad intestinal relacionada con la administración de Tacrolimus. La alergia se manifiesta alrededor del año postrasplante, sobre todo con legumbres, frutos secos, pescado y huevo. El tratamiento consiste en el cambio de Tacrolimus por otro inmunosupresor.

Calidad de vida: tras el posoperatorio inmediato, la calidad de vida y el pronóstico son muy buenos. No obstante, la adolescencia es un periodo crítico en estos pacientes, con elevadas tasas de incumplimiento de la terapia.⁶⁵ En los casos en tratamiento con Ciclosporina, los efectos secundarios adversos como hipertrichosis e hiperplasia gingival, pueden producir importantes problemas psicológicos, debiéndose sustituir.⁵

1.4. TRASPLANTE HEPÁTICO INFANTIL: PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN

El tratamiento inmunosupresor desde la realización del trasplante es clave para conseguir la supervivencia del injerto y del paciente. Solamente la disponibilidad de un fármaco potente, la Ciclosporina en 1978, pudo conseguir el éxito de los trasplantes y la extensión de este tratamiento. Otro fármaco inmunosupresor, el Tacrolimus, marcó desde su introducción en 1989, un gran avance para la supervivencia. Los Corticoides

son fundamentales como terapia básica en la inmunosupresión inicial y en el tratamiento de rechazo. Asimismo se han desarrollado nuevos fármacos que permiten mantener una inmunosupresión más intensa en periodos cortos, como la globulina antitimocítica (ATG), anticuerpos anti-receptor de IL2 (Daclizumab, Basiliximab). También existen otros inmunosupresores que permiten potenciar la inmunosupresión de forma indefinida, o bien disminuir e incluso sustituir a otros, como el Micofenolato mofetilo, Sirolimus y Everolimus.^{3,5,7,8,10}

El objetivo ideal en la inmunosupresión es lograr un balance adecuado entre la protección frente al rechazo y la minimización o supresión de los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores. La búsqueda de este equilibrio se inclina actualmente hacia la conveniencia de una inmunosupresión potente en el posoperatorio inmediato protegiendo al paciente de las infecciones bacterianas, virales y fúngicas en ese periodo. A medio y largo plazo, es importante la individualización para buscar la inmunosupresión mínima eficaz para minimizar los efectos adversos y mantener la inmunosupresión adecuada con la mejor calidad de vida para el paciente.

1.4.1. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

El rechazo del injerto está mediado por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el injerto. El reconocimiento de estos antígenos pone en marcha la liberación de interleucina 1(IL-1) e interleucina 2(IL-2) con activación y proliferación de células CD4 y CD8. Posteriormente se producen citosinas que estimulan el reclutamiento de linfocitos. Los fármacos inmunosupresores bloquean el reconocimiento de estos antígenos y la activación de las células T.⁵

Los medicamentos inmunosupresores que pueden emplearse en el trasplante hepático en niños más utilizados actualmente son los inhibidores de la calcineurina, corticoides y anticuerpos antirreceptores de IL2 (Tabla2).

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA*	CICLOSPORINA* TACROLIMUS *
CORTICOSTEROIDES*	
ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES CD52	BASILIXIMAB** DACLIZUMAB
INHIBIDORES DE MTOR	SIROLIMUS EVEROLIMUS
OTROS	MICOFENOLATO MOFETILO* AZATIOPRINA FTY720, FK506E, ISATX247....

Tabla 2: Inmunosupresores.en trasplante hepático infantil.

1.4.1.1. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Los inhibidores de la calcineurina actúan en el estadio inicial, señalando los receptores de células T mediante la formación de un complejo con sus proteínas receptoras (ciclofilina para la ciclosporina, FKBP para el tacrolimus). El complejo inmunofilina-fármaco se une competitivamente e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, impidiendo la defosforilación del factor nuclear de la célula T, con lo que ésta no se activa y no se produce el rechazo. No obstante, actualmente la infección postrasplante causa más morbilidad que el rechazo y es la principal causa de fallecimiento.^{5,7,8} Los inhibidores de la calcineurina inducen vasoconstricción arterial aguda y crónica que causa nefrotoxicidad.^{69,70,71}

CICLOSPORINA: La ciclosporina (CsA) se obtiene del hongo *Tolipocladium inflatum*. El desarrollo de una forma para microemulsión permite su uso, vía nasogástrica, desde las primeras horas postrasplante, ya que existe una importante variabilidad en la absorción entre individuos.⁵ Dentro de los efectos indeseables de la CsA destacan la hipertensión, hiperlipemia, ginecomastia, hirsutismo e hiperplasia gingival. Los efectos indeseables de nefrotoxicidad y neurotoxicidad se han evitado con la forma en microemulsión y estableciendo niveles terapéuticos séricos valle (concentración quince minutos antes de administrar la dosis siguiente) mínimos (100-250ng/ml).^{69,70,71}

TACROLIMUS: Es un antibiótico macrólido aislado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Tiene mayor potencia que la CsA (hasta diez veces más in vivo), lo que ha motivado un cambio generalizado en las pautas de inmunosupresión, y en la actualidad alrededor del 90% de los niños trasplantados reciben Tacrolimus en la inmunosupresión primaria, mientras que el uso de CsA ha disminuido a tasas del 4% (USA, 2005)⁸. Existe evidencia de menor tasa de rechazos en los pacientes tratados con Tacrolimus, así como niveles de colesterol sérico menores. Además los pacientes tratados con este fármaco se ven libres de los efectos estéticos indeseables como la hipertriosis y la hipertrofia gingival por el uso de la ciclosporina.^{69,70,71} No obstante, existen efectos secundarios como la aparición de alergias alimentarias, generalmente múltiples, que producen angiodema y se presentan en un 10% de niños, generalmente antes de los dos años de edad. Éste es el motivo principal de la sustitución de Tacrolimus por CsA en la actualidad. También se han descrito alopecia, anorexia y alteraciones neurológicas.^{69,72}

1.4.1.2. CORTICOIDES

Tienen acción inmunosupresora no selectiva, y antiinflamatoria, bloqueando la liberación de interleukinas IL-1 y IL-6 (necesarias para la activación linfocitaria) por parte de los macrófagos, e inhibiendo la liberación d IL-2 por los precursores de los linfocitos T maduros. Se administran a dosis altas desde el momento del trasplante y se disminuye su dosis a partir de los 3-6 meses. ⁵Como efectos secundarios destacan la mayor incidencia de procesos infecciosos, hiperglucemia, hipertensión arterial, y retención salina a dosis altas. En la administración crónica pueden observarse Cushing facial, cataratas, obesidad, hiperlipemia y retraso grave del crecimiento.^{3,5,}

Los esteroides se incluyen hoy en día en la pauta de inmunosupresión primaria en la mayoría de los centros, sin embargo es muy debatido su uso pasados los primeros meses, aunque a dosis bajas se minimizan los efectos secundarios negativos, y su acción antiinflamatoria, no presente en otros inmunosupresores, podría proteger al injerto. En el momento actual, la mitad de los centros europeos retiran los corticoides entre el tercer mes y el año postrasplante. En algunas pautas los corticoides están siendo sustituidos por otros inmunosupresores como la Timoglobulina y alemtuzumab. ⁷¹

1.4.1.3. ANTICUERPOS ANTI CD25: BASILIXIMAB

Son fármacos que actúan frente a CD25, un componente del receptor de IL-2 que aparece en linfocitos estimulados. Su ausencia de toxicidad y efectos adversos hace que se estén empleando cada vez más en pacientes con insuficiencia renal y en los candidatos a trasplante con enfermedad de base con mayores posibilidades de rechazo, como hepatitis autoinmune y retrasplante en rechazo crónico, asociados a Tacrolimus y corticoides.⁷³

1.4.1.4. OTROS: MICOFENOLATO DE MOFETILO. AZATIOPRINA

MICOFENOLATO DE MOFETILO: Los inhibidores de la calcineurina producen nefrotoxicidad a largo plazo en un pequeño número de pacientes. Ello hace necesario la disminución de su dosis y la asociación a otros inmunosupresores como el Micofenolato para proteger la función renal. El Micofenolato actúa como inmunosupresor limitando la síntesis de DNA y por tanto la proliferación celular. Sus efectos adversos son sobre todo intestinales (náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal).^{5,7,8,10}

AZATIOPRINA: Derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina. Bloquea la síntesis de ADN y ARN inhibiendo la proliferación de los linfocitos B y T. Se combina con otros agentes inmunosupresores ya que uno de sus beneficios principales es que permite reducir la dosis de esteroides.^{5,10}

1.4.2. PAUTAS ACTUALES DE INMUNOSUPRESIÓN

INMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA EN EL PERIODO PRECOZ POSTRASPLANTE: Se diseña sobre la base de un inhibidor de calcineurina como fármaco principal. Suele combinarse con esteroides y/o con anticuerpos anti-receptores de IL-2 (antiCD25). Actualmente, las investigaciones se dirigen a emplear pautas de inmunosupresión no agresivas en el posoperatorio precoz, para minimizar las infecciones.^{5,7,8,69}

INMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA A LARGO PLAZO: Las pautas habituales a largo plazo consisten en la administración de Tacrolimus (en algunos casos CsA) en monoterapia, a niveles inferiores a los del periodo precoz, o en combinación con dosis bajas de esteroide. La preferencia en el uso del tacrolimus frente a CsA es debida a los efectos indeseables de ésta (hipertriosis e hiperplasia gingival). En alergias alimentarias, Tacrolimus es sustituido por CsA.^{69,72}

1.5 HÁBITOS DE HIGIENE ORAL EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO

1.5.1 HIGIENE ORAL EN EL NIÑO CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Los niños sometidos a trasplante hepático presentan hábitos de higiene oral deficientes, y patologías bucodentales debidas, bien a la enfermedad de base que determinó el trasplante, bien a consecuencia de determinados inmunosupresores administrados para minimizar el riesgo de rechazo del injerto. Asimismo, estos pacientes tienen un metabolismo proteico deficiente, y alteraciones en la coagulación con tendencia al sangrado, además de presentar una susceptibilidad especial a infecciones en la cavidad oral debido al tratamiento inmunosupresor. Se han descrito en la literatura diversas alteraciones, como la susceptibilidad aumentada de estos niños a la caries dental, mayor probabilidad de presentar hipoplasias del esmalte, presencia de tinciones intrínsecas en dentición temporal y permanente, así como lesiones en los tejidos blandos orales, erupción retrasada, hipertrofias gingivales inducidas por ciclosporina, e infecciones.

Entre los antecedentes bibliográficos, Van Cleynenberugel y cols ya describían en 1990 hipoplasias y pigmentaciones antes y después del trasplante hepático, en un estudio realizado en ciento treinta niños con edades comprendidas entre cinco meses y quince años.⁷⁴

Otros autores como Seow, Majewski, Zaia y Glassman, también encontraron hipoplasias del esmalte y discoloraciones que afectaban a los dientes deciduos y permanentes de niños con atresia de vías biliares extrahepática sometidos a trasplante hepático o a la espera de éste.^{75,76,77,78}

Los primeros procedimientos terapéuticos con Ciclosporina como inmunosupresor, iniciaron los estudios sobre los efectos de este fármaco sobre los tejidos gingivales. Así, ya Funakoshi y cols, en 1992, detectaban la presencia de hiperplasia gingival difusa en maxilar y mandíbula en cinco niños receptores de trasplante hepático sometidos a tratamiento con ciclosporina, y determinaba la importancia de la prevención de caries e infecciones gingivales en estos pacientes, mediante la instauración temprana de medidas de higiene con correctas técnicas de cepillado, exámenes dentales periódicos, aplicación de flúor y selladores de fisuras.⁷⁹

Es por tanto muy importante por parte del odontólogo el control de la salud dental y hábitos de higiene, así como la prevención de caries de estos pacientes en los periodos pre y postrasplante, y también el seguimiento a medio y largo plazo. Esto se logra si el cuidado dental es visto también por la familia como una parte integral en la terapia del niño.⁸⁰El tratamiento de estos pacientes debería ser realizado por el especialista odontopediatra, iniciando además lo antes posible los programas preventivos, ya que hay que tener en cuenta que en muchos casos, el tiempo disponible para el tratamiento dental es limitado por la proximidad de la cirugía o se realiza en el periodo inmediatamente posterior a ésta.^{78,80}

1.5.2 CRIES EN EL NIÑO CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Los niños con trasplante hepático tienen una incidencia de caries mayor que la población infantil general. Varios factores contribuyen a ello, entre los que podemos encontrar la frecuente administración de medicamentos o suplementos nutricionales en forma líquida, frecuentemente endulzados con azúcares (sacarosa), una pobre higiene

oral con hábitos de cepillado deficientes y escaso uso de los suplementos de flúor y mayor porcentaje de lesiones cariosas no tratadas que la media.

Morimoto y cols, en su experiencia con tratamientos dentales en niños candidatos a trasplante de órganos sólidos, ya determinaron, en 1998, la importancia que tiene realizar los procedimientos lo más rápidamente posible para minimizar el estrés. En su estudio comprobaron que si se mejoraba la salud dental de los pacientes antes del trasplante, la posibilidad de que éste se infectara se reducía considerablemente y aumentaba la probabilidad de éxito del tratamiento quirúrgico.⁸¹

Ferrazano y cols, en un estudio realizado en 2013 a treinta y ocho niños sometidos a trasplante hepático (T.H.) entre nueve meses y tres años antes, con una media de edad de cuatro años, y tratamiento inmunosupresor en el momento del estudio únicamente con Tacrolimus, que fueron comparados con un grupo control de setenta y ocho niños de similar nivel socioeconómico, observaron caries en el 78.95 % de los casos frente al 39.7 % de un grupo control. La gravedad de las lesiones cariosas era mayor en los niños con T.H., siendo preciso el tratamiento pulpar en el 46% de los casos. Ello se correlacionó con un nivel elevado de placa (39.5%) frente al 25.6 % del grupo control.⁸²

En otros estudios no se ha encontrado diferencia en la prevalencia de caries entre niños con trasplante hepático y niños sanos, siendo el CAOD bajo en ambas poblaciones. Así, en un estudio realizado por Wondimu y cols en el Instituto Karolinka de Huddinge, en una serie de treinta niños suecos, con T.H. y edades comprendidas entre los dos y diecinueve años de edad, sólo se encontraron lesiones cariosas en dos de ellos, siendo igual al encontrado en niños sanos de un grupo control, aunque este dato puede estar relacionado con altos niveles de atención dental antes y después del T.H.⁸³

Sheehy y cols. realizaron otro estudio sobre la prevalencia de caries y placa dental en veintisiete niños, con una media de edad de siete años y diez meses, sometidos a trasplante hepático en el hospital King's College de Londres. Se compararon con otro grupo control de veintisiete niños sanos con media de edad de ocho años y seis meses y se valoraron los datos antes del procedimiento quirúrgico y ciento seis días después del trasplante, sin que encontraran diferencias significativas en sus niveles de placa, ni tampoco en los niveles de cepillado entre dientes temporales y permanentes. Asimismo, la comparación con el grupo control detectó niveles similares de higiene oral en ambos grupos, lo que discrepa de otros estudios. Sí fueron significativos los valores de COD y CAOD, sensiblemente mayores en el grupo de trasplante. Así se obtuvieron valores de COD de 2.3 y CAOD de 0.8 en el grupo de trasplante, frente a COD de 1.2 y CAOD de 0.9 en el grupo control, no obteniéndose por tanto diferencias estadísticamente significativas.⁸⁴

Respecto a los mecanismos que determinan la aparición de las lesiones cariosas, se han barajado diferentes factores. Así, la gravedad de la enfermedad de base es determinante no solo en el estado de salud del paciente sino también en la patogenia de la caries en estos niños.

En un estudio de treinta y dos pacientes con edad media de diez años y cirrosis hepática grave, realizado por Olzack y cols. en Polonia, se correlacionó claramente el grado de salud oral, placa dental y gingivitis con la gravedad de la enfermedad de base.⁸⁵

En otros estudios comparativos realizados también por Olzack y cols, en veinticinco pacientes con trasplante hepático y veintitres con trasplante renal, con una media de edad de cinco a diecinueve años, y habiendo transcurrido desde el trasplante entre 2.9 y

3.6 años, los valores obtenidos en ambos casos eran similares, y demostraban una alta prevalencia de caries (76% en el grupo de T.H. y 60.86 % en el de T.R.), siendo la gravedad de las lesiones mayor en los casos de T. H.⁸⁶

Davidovich y cols, en una serie de treinta y seis niños entre dos y veintitres años de edad receptores de trasplante hepático, que se comparaba con un grupo control de treinta y cuatro niños sanos, estudiaron la higiene oral, la presencia de caries, cálculo e inflamación gingival, y los relacionaron con el pH salival. Observaron que los niños trasplantados tenían valores de pH más altos que los niños sanos, mientras que los niveles de inmunoglobulinas y albúmina fueron más bajos que en el grupo control. Ello podría justificar la elevada cantidad de cálculo encontrado, aunque el número de caries fue similar en ambos grupos.⁸⁷

Otros autores como Shiboski y cols., establecían una relación directa entre presencia de placa, gingivitis y cálculo, con la existencia de engrosamiento gingival debido a tratamientos inmunosupresores con ciclosporina⁸⁸

Son elementos determinantes la desnutrición, la hipoproteïnemia, la disminución de la absorción de Calcio y Fósforo y el anormal metabolismo de vitamina D que se observan en los pacientes con un grado severo de insuficiencia hepática. Asimismo, cuando los corticoides se incluyen en el tratamiento inmunosupresor, se han descrito niveles anormalmente bajos de calcitonina, disminución en la absorción intestinal de Calcio y aumento de su excreción renal, además de aumento en el catabolismo de las proteínas, dando lugar a alteraciones en la mineralización de los tejidos duros dentarios.⁸⁶

Otro factor a tener en cuenta en estos pacientes son las hospitalizaciones prolongadas y los procedimientos médicos invasivos y largos a los que son sometidos estos niños, lo

que hace que con frecuencia tengan mayor temor al tratamiento dental, y eviten acudir al dentista o colaboren mal. Ferrazano describe como otro factor a tener en cuenta la escasez de Unidades Odontológicas en los hospitales y el desinterés de los padres respecto a la salud oral de sus hijos.⁸²

En un estudio de ciento cuarenta y dos niños menores de dieciocho años de edad con T.H., realizado por Shiboski y cols en San Francisco (USA), en el que se evaluó la utilización que hacían estos pacientes de los servicios odontológico una vez transcurridos al menos seis meses desde el trasplante, los resultados indicaron que aunque un 72% de los padres afirmaban que los niños habían acudido al odontólogo en el año anterior, sólo al 49% se les había realizado una radiografía o una tartrectomía, observándose además que el 43 % de los niños presentaban caries de una superficie y el 19% de más de cinco superficies, lo que indicaba una escasa atención odontológica. El nivel socioeconómico se relacionaba con el grado de las lesiones encontradas, y con la frecuencia de visitas al dentista, siendo directamente proporcional a los ingresos de la unidad familiar.⁸⁹ Estos mismos hallazgos fueron corroborados por Wondimu en su estudio en Suecia.⁸³

Todo lo anterior nos indica la necesidad de que estos pacientes deban ser tratados por el especialista en Odontopediatría cuanto antes, para evitar en lo posible la aparición de problemas más graves y para iniciar tempranamente los tratamientos preventivos.

Aparte de los mecanismos descritos, el niño con enfermedad hepática puede presentar frecuentes náuseas y vómitos secundarios al aumento de citoquinas inflamatorias, lo que puede repercutir directamente sobre su salud oral.⁸⁷

A menudo, la única opción de tratamiento odontológico en el momento pre y postrasplante es bajo anestesia general. En el caso de que se considere necesaria, deberá ser aplicada en ambiente hospitalario y por un anestesista con experiencia en el manejo de niños con compromiso de la función hepática. Generalmente se deberán administrar antibióticos de amplio espectro antes del procedimiento, sobre todo si es invasivo.

En cuanto a la prevención de las lesiones cariosas, es necesario que el equipo odontológico sea riguroso en ese sentido. Se debe dar información precisa sobre la dieta a los padres y hacer que éstos sean instruidos para asegurarse de que sus hijos reciban cuidados durante toda su vida, ya que muchas veces están tan abrumados por el tratamiento médico que precisan estos niños, que se olvidan de la atención dental.⁸⁹ Cada niño que entra en un programa de trasplante debe pasar un examen dental completo para detectar posibles focos de infección y comenzar una terapia. Cuando sea posible el tratamiento, éste deberá completarse antes de la cirugía del trasplante; esto incluye la eliminación de cualquier diente de dudoso pronóstico porque podría ser una fuente de infección en el niño inmunocomprometido.⁸⁰ El elevado riesgo de bacteriemia en estos pacientes, sobre todo en procedimientos invasivos como exodoncias, hace que sea necesario el uso de antibióticos en su manejo. La Academia Americana de Odontopediatría recomienda la administración de Amoxicilina vía oral a dosis de 50mg/Kg de peso en una administración única una hora antes del procedimiento dental. Los niños que ya tienen atención odontológica periódica deben ser aconsejados para continuar con ella. Así, los pacientes deben continuar tras el trasplante con chequeos dentales habituales, aplicaciones de flúor y reforzamiento de los consejos preventivos.

1.6 ALTERACIONES BUCODENTALES EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO

1.6.1. HIPOPLASIAS DEL ESMALTE

Las alteraciones del esmalte durante su desarrollo permanecen en el diente registradas para siempre. La hipoplasia del esmalte es un defecto cuantitativo de éste, identificado morfológicamente y visualmente como una afectación de la superficie del diente asociada con disminución de su espesor. El defecto puede ser superficial o con depresiones profundas, extenso o con surcos estrechos, organizado horizontalmente en línea, o distribuido más generalmente alrededor de parte de la superficie del esmalte. Estos defectos pueden ser hereditarios o adquiridos y pueden estar asociados a numerosos trastornos sistémicos.

Las hipoplasias del esmalte son mucho más frecuentes en dientes permanentes que en temporales, y han sido atribuidas a muchos factores como fiebre, infección local, déficit nutricional, hipocalcemia prolongada, tratamiento con esteroides, neoplasias, fibrosis quística o trasplante de órganos sólidos, fundamentalmente si éstas circunstancias se presentan en los primeros años de vida.⁸² La presencia de enfermedades durante la amelogénesis puede producir alteraciones en la ultraestructura del esmalte, ya que los ameloblastos son muy sensibles a las alteraciones ambientales, lo que produce una progresión muy rápida de la desmineralización. La gravedad de las alteraciones puede ir desde manchas opacas blancas hasta grandes opacidades difusas o pérdidas macroscópicas claras del esmalte. Ello da lugar a importantes problemas de sensibilidad y estética.

Estudios realizados por Wondimu y cols., han constatado la presencia de alteraciones del esmalte en pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático, con prevalencias que oscilan entre el 76% de opacidades y 25-36 % con hipoplasias difusas.⁸³

Olzack y cols., en un estudio en treinta y cinco niños con cirrosis hepática, con edad media en torno a diez años, observaron hipoplasias en un 25% de los pacientes, siendo especialmente elevada la frecuencia de aparición en el caso de los niños con cirrosis debida a atresia de vías biliares extrahepática, donde se recogieron valores del 61.3% de pacientes con algún tipo de defecto de desarrollo del esmalte.⁸⁵

Algunos autores han detectado una mayor presencia de opacidades grises en pacientes sometidos a tratamientos con Tacrolimus, llegando a encontrarse cifras del 13.2% frente al 7.7% de los grupos controles.^{82,86}

El Síndrome de Alagille constituye una entidad específica en la que la existencia de hipoplasias del esmalte se presenta en un gran número de casos. Estos niños tienen una cara característica con amplia frente, ojos hundidos, hipertelorismo, embriotoxon, cambios de pigmentación del iris, nariz plana, orejas grandes, mandíbula y barbilla triangulares, craneosinóstosis, hipodoncia, malposiciones dentarias, retraso eruptivo, hipomineralización, opacidades e hipoplasias severas del esmalte. Las hipoplasias se han descrito como severas en dientes anteriores y superiores.^{23,24,91} Así, Berniczei-Riyko y cols. encontraron opacidades del esmalte con coloración amarillo-marrón, hipomineralizaciones y pozos de hipoplasia en los pacientes con este Síndrome.⁹²

Asimismo, estas lesiones del esmalte fueron ya percibidas por Turnppenny y cols.²⁷ en los primeros estudios que se realizaron sobre esta patología, tras ser descrita por Alagille en 1987²³.

Otros autores como Mathu-Muju y cols., encontraron un mayor riesgo de defectos del esmalte en niños con desnutrición severa, hipocalcemia, fibrosis quística y neoplasias en los primeros años de vida.⁹³ Al-Mutawa y cols. describen decoloraciones intrínsecas grisáceas o blanquecino-amarillentas con hipoplasia horizontal a nivel fundamentalmente de dientes anteriores y superiores en pacientes con Síndrome de Alagille.⁹⁴

En estudios comparativos entre receptores de diferentes órganos sólidos, realizados por Olzack-Kowalkick y cols. se demostró una correlación positiva con anomalías del esmalte, siendo ésta mayor en los receptores de trasplante hepático (76%) frente a los receptores renales (60.86%). Se han asociado con una disminución en la absorción de Calcio y Fósforo debido a la desnutrición crónica y la hipoproteinemia sufridos antes y después del trasplante.⁸⁶

En un estudio realizado con veinte niños con trasplante hepático tratados con Ciclosporina y otros veintiocho tratados con Tacrolimus se evidenció un mayor número de hipoplasias, defectos del esmalte y cálculos pulpaes en los pacientes tratados con Ciclosporina respecto a Tacrolimus. Olzack y cols. lo han relacionado con las dosis y concentraciones plasmáticas de Ciclosporina.⁸⁵

Otros factores se han ligado a la presencia de defectos del esmalte en pacientes con patología hepática. La calcificación de los dientes primarios comienza entre el cuarto y sexto mes de vida intrauterina y continua hasta once meses después del nacimiento con el final de la calcificación de los segundos molares. Battineni y cols han realizado estudios en nacidos prematuros, antes de las veintitres semanas, con muy bajo peso e inmadurez hepática con hiperbilirrubinemia neonatal, encontrándose en ellos

hipoplasias difusas del esmalte de color verde-amarillento, detectadas entre los catorce y diecisiete meses de vida.⁹⁵

1.6.2. TINCIONES DENTALES INTRÍNSECAS. DISCOLORACIONES

La formación del tejido duro del esmalte en las coronas de los dientes temporales comienza entre la demotercera y decimosexta semanas de vida intrauterina y continúa hasta que se completa la calcificación del esmalte tres meses después del nacimiento. La presencia de enfermedades sistémicas durante la formación de los tejidos dentarios puede dar lugar a alteraciones de rápida progresión, que se manifiestan en la estructura dentaria. El depósito de sustancias en el diente se detecta en el momento del nacimiento dando lugar a coloraciones en su superficie.⁹³La pigmentación dental puede ser de origen extrínseco.(bacterias cromogénicas, tabaco,colorantes alimentarios, especias, metales) o intrínsecos (ingestión de Tetraciclinas, fluorosis, enfermedad hemolítica del recién nacido, porfiria eritropoyética congénita, etcétera)^{74,76,77}

Los primeros casos de coloración verde intrínseca en dientes temporales se describieron en niños con hiperbilirrubinemia por incompatibilidad Rh. En niños con enfermedades hepáticas se ha descrito muchas veces la tinción verde intrínseca en dientes temporales y permanentes.Así, Hosey y cols., realizaron en 1995 un estudio prospectivo en treinta y siete niños menores de cinco años con atresia de vías biliares, y encontraban tinciones verdosas en dentición temporal, acompañadas de hipoplasia.⁹⁶

Ferrazano y cols, en un estudio en treinta y ocho niños italianos sometidos a trasplante hepático, detectaron tinciones de color verdoso en los dientes en un 36% de ellos, frente al 0% de un grupo control del mismo número de casos, lo que indica que aunque el tratamiento de las enfermedades hepáticas susceptibles de trasplante se produce de

forma cada vez más temprana, el problema de la tinción sigue presente.⁸²Sommer y cols también describieron coloraciones verdosas y determinaron la importancia de la historia clínica para el diagnóstico y la resolución de estos casos.⁹⁷

El problema de la tinción dentaria ha sido estudiado en otros trasplantes de órganos sólidos como el riñón, encontrándose un mayor número de coloraciones y más intensas en los receptores hepáticos, predominando las de color verdoso, mientras que en los portadores de trasplante renal se observaban hipoplasias más severas.⁸⁶

La tinción no sólo se ha relacionado con colestasis producidas por atresia de vías biliares, sino que también se describe en otros procesos hepáticos que cursan con aumento de la bilirrubina. Bimstein y cols estudiaron en 2011 las alteraciones presentes en molares en un niño de tres años diagnosticado de fibrosis quística con hiperbilirrubinemia, que fue trasplantado a los diez meses de edad. Encontraron tinciones en esmalte y dentina coronales y en la unión cemento-dentinaria, y túbulos dentinarios de aspecto irregular. La tinción afectaba a los tejidos duros dentarios que se habían calcificado antes del trasplante. Ello determina la importancia del diagnóstico precoz de la lesión hepática para resolver tempranamente la elevada concentración de bilirrubina circulante durante la calcificación dentaria.⁹⁸

La patogenia de las tinciones en estos casos, es debida a un aumento de los niveles de bilirrubina sérica fetal o neonatal circulante. La bilirrubina, en condiciones normales, se somete a conjugación en el hígado para convertirse en diglucogenoides que pasan al intestino y son convertidos por la flora bacteriana en metabolitos que se excretan por las heces. Amaral y cols han encontrado que los problemas de pigmentación dentaria se correlacionan con la insuficiencia hepática cuando se detectan niveles séricos

circulantes de bilirrubina superiores a 30mg/ 100ml.⁹⁹Estos datos fueron corroborados por Bercinzei-Riyko y cols en otro estudio similar.en el que observaron que el exceso de pigmento se degrada y se deposita en diferentes órganos en forma de biliverdina.⁹²

En la matriz orgánica del diente, el pigmento se encontrará en aquellas áreas del esmalte y dentina que están calcificándose durante el periodo en que el niño está con ictericia. El pigmento depositado desaparece rápidamente de los tejidos blandos, sin embargo en los tejidos duros dentarios permanece después de la maduración. Ello es debido a que la intensa renovación celular que se produce en este periodo en tejidos blandos, ricos en materia orgánica, degrada rápidamente los pigmentos depositados. Por el contrario, en los tejidos duros dentarios, la mineralización desarrollada atrapa la biliverdina de forma permanente, ya que después de la maduración, sus componentes tisulares pierden rápidamente su actividad metabólica.⁹⁹

Algunos autores como Watanaba y cols., han estudiado la tinción histológicamente y con espectrofotometría en incisivos centrales y laterales primarios, encontrando que la configuración anatómica del esmalte y de los túbulos dentinarios eran normales, pero en ellos se apreciaban claramente líneas de depósito.

La tinción fue estudiada en incisivos centrales y laterales, y en caninos superiores primarios de pacientes con Atresia de vías biliares extrahepática. La textura y el color de los tejidos blandos orales eran normales, pero las coronas dentarias presentaban coloración verde oscuro en dos tercios de su superficie. Histológicamente, tanto el esmalte como la dentina eran normales pero con líneas horizontales de depósito. Se observó una clara línea divisoria en las coronas entre las zonas pigmentadas y las no

pigmentadas, que correspondía al periodo en que se solucionó la hiperbilirrubinemia, con trasplante u otro tipo de tratamiento médico o quirúrgico.¹⁰⁰

Otros autores como Carrillo y cols., también estudiaron histológicamente los dientes de niños con atresia de vías biliares extrahepática, observando igualmente que el pigmento se había depositado únicamente en dentina, permaneciendo el esmalte sin tinción. Asimismo, se evidenció que los dientes que se calcificaron tras desaparecer la estenosis biliar con el procedimiento quirúrgico o el trasplante y, por lo tanto, tras la normalización de los valores séricos de bilirrubina, tenían un color normal, existiendo una clara línea divisoria entre ambas zonas. Igualmente comprobó la normalidad de los tejidos blandos.¹⁰¹

El pigmento verde se extiende por las raíces de los dientes temporales afectados pero se detiene en la etapa de desarrollo de la raíz que corresponde al tiempo en que el niño recibe un trasplante hepático.¹⁰⁰ No está todavía clara la naturaleza exacta del pigmento, pero es de suponer que no está distribuido por igual en esmalte y dentina, debido al diferente contenido mineral de ambos. El pigmento se deposita en la dentina cuando está siendo secretada por los odontoblastos y es rica en colágeno y matriz orgánica.¹⁰¹ El depósito del pigmento intrínseco puede producirse durante la formación del tejido duro intraútero o en el periodo posnatal, pero recientes evidencias clínicas hacen suponer que también se deposita mayoritariamente después de nacer, ya que los molares temporales presentan coloración en muchos casos, y gran parte de las coronas de los molares primarios se forman después del nacimiento. En estudios realizados en niños nacidos prematuramente entre las veintitres y veintiseis semanas de gestación con muy bajo peso (400- 660 gr), que presentaron intensos cuadros de

hiperbilirrubinemia, se observó fuerte coloración verdosa-amarillenta en los dientes a partir de los catorce a diecisiete meses de vida, encontrándose afectados incisivos, caninos y molares.⁹⁵

Arora y cols estudiaron las tinciones observadas tras la erupción de dientes primarios en niños con eritroblastosis fetal por inmunización Rh tratados con exanguinotransfusión y fototerapia. Las tinciones se manifestaron con gran intensidad en los dientes deciduos a partir de los siete meses de vida en forma de rayas o bandas, siendo más rara la disposición circular de color amarillento, y encontrándose con más frecuencia las coloraciones de color verdoso-negro.¹⁰² A pesar de su mayor frecuencia e intensidad en dentición primaria, también se han descrito coloraciones en dientes permanentes.^{83,86,99} Los hallazgos encontrados por Arora y cols. fueron corroborados en un estudio estereomicroscópico realizado por Rakuaskaite y cols en 2014¹⁰³

La mayor intensidad de la tinción en dientes primarios se relacionó también con la gravedad de la enfermedad y el momento del trasplante. Así, en dientes exodonciados en niños con trasplante, se observaba una línea claramente delimitada que correspondía a las zonas de formación en el momento del trasplante.^{82,86}

La etiología más frecuente de las tinciones en los dientes sigue siendo la Atresia de vías biliares extrahepática, habiéndose descrito hasta en un 61.3 % de los niños con esta patología^{83,85} que se sometieron a trasplante hepático, pero también se ha observado en posibles receptores en lista de espera. Así, en niños con cirrosis hepática se observaban valores elevados.⁸⁶ También se vieron tinciones en niños con inmunización Rh aun siendo tratados precozmente con exanguinotransfusión y fototerapia.⁸³

Diversos estudios realizados por Alto y cols. y Patil y cols. han determinado la importancia que tiene el diagnóstico precoz de las enfermedades hepáticas y la determinación de su etiología, y el valor innegable que tiene para ello la detección de las tinciones verdosas en los dientes de estos pacientes, constituyendo, en algunos casos, la primera manifestación clínica que puede observarse.^{104,105}

El tratamiento se deberá instaurar en estos niños con prontitud, ya que las tinciones son profundamente antiestéticas, sobre todo en el grupo incisivo. En dentición temporal solo podrán solucionarse con reconstrucciones de composite o coronas preformadas con frente anterior estético. El tratamiento definitivo se realizará con coronas de porcelana, pero no deberá llevarse a cabo antes de los dieciocho años, ya que antes existe riesgo de exposición pulpar durante el tallado de los dientes y dejaríamos a la vista unos antiestéticos márgenes de la restauración cerámica, puesto que el margen gingival va retrocediendo durante la adolescencia hasta la edad adulta.¹⁰² También se han descrito tratamientos con blanqueamiento, con resultados desiguales.⁹⁹ Hay que advertir a los padres que deben ser conscientes de la probabilidad de aparición de tinción dentaria, pero que el compromiso estético dental puede solucionarse si apareciera.

1.6.3. ERUPCIÓN RETRASADA

La erupción retrasada se observa más frecuentemente en dentición temporal, en un 30-40% de los pacientes con trasplante hepático, relacionada con factores como la desnutrición, hipoproteinemia, déficit vitamínicos y retraso general del crecimiento. Al-Mutawa y cols, también han encontrado erupción retrasada asociada a alteraciones

dentarias como hipodoncias y taurodontismo en el Síndrome de Alagille.⁹⁴ Estos hallazgos han sido corroborados en estudios realizados por Berniczei-Riyko y Hosey.^{92,96}

Aunque los niños con enfermedad hepática y retraso en la erupción en dentición primaria alcanzan a la población general después del segundo año de vida una vez resueltos sus problemas médicos, aquellos pacientes que permanecen con un fuerte estado de desnutrición tras el trasplante hepático no lo consiguen, a pesar de los suplementos nutricionales. y ello puede repercutir en el desarrollo de los tejidos dentarios, pudiendo ser una explicación al retraso eruptivo ⁹⁴

Wahlstrom y cols. también lo han relacionado con la existencia de tratamientos con ciclosporina, en los que la presencia de hiperplasia gingival puede dificultar la erupción.¹⁰⁶ Hosey y cols lo corroboraron en un estudio con treinta y cuatro pacientes de corta edad receptores de trasplante hepático y tratados con ciclosporina, en los que observó también hiperplasia gingival y retraso en la erupción en dientes temporales.⁹⁶ En los estudios de Hosey y Wahlstrom no se encontró relación entre la dosis de inmunosupresor y el grado de hiperplasia y retraso eruptivo.^{96,106}

Otro factor a tener en cuenta en estos pacientes es que el tratamiento con corticoides enlentecería el ritmo de crecimiento ponderal y la maduración esquelética en niños y también puede provocar erupción retrasada en la dentición permanente.^{84,85} Sin embargo, no existen evidencias directas de retraso de erupción en la dentición primaria atribuibles al tratamiento con esteroides, aunque puede que esto se deba al relativamente pequeño número de estudios realizados en niños trasplantados hasta ahora, ya que muchos de los protocolos actuales tienden a sustituirlos por otros inmunosupresores menos agresivos a partir de los seis meses postrasplante.^{5,86}

Hay que prevenir a los padres, especialmente si sus hijos sufren malnutrición severa, de la alta probabilidad de que exista un cuadro de erupción dentaria retrasada. La corrección de la condición médica subyacente, la suspensión de la medicación esteroidea o con Ciclosporina, y la administración de suplementos nutricionales pueden ser suficientes para facilitar la erupción de dientes retrasados. La intervención quirúrgica podrá ser a veces necesaria, pero muchos de los dientes temporales retrasados acaban erupcionando. Así pues, la actitud terapéutica expectante puede evitar una innecesaria intervención.⁹⁶

1.6.4. TRASTORNOS PERIODONTALES

Durante la infancia puede observarse inflamación gingival de la encía marginal con enrojecimiento, hinchazón y sangrado al cepillado. Esta situación puede ir aumentando gradualmente hacia gingivitis crónica y está estrechamente asociada al aumento de placa y cálculo. La severidad del cuadro se incrementa cuando la higiene oral es deficiente aunque puede ser reversible con un adecuado control de placa.^{84,96}

Los pacientes con trasplante hepático están predispuestos a enfermedad de los tejidos periodontales ya que sus hábitos de higiene durante las frecuentes hospitalizaciones son deficientes ^{82,107} La correlación entre placa dental y gingivitis en los niños receptores de trasplante de hígado ha sido claramente confirmada en muchos estudios. Así, Hood y cols describían encías inflamadas en pacientes infantiles receptores de trasplante hepático, y evidenciaban la disminución del edema con la instauración de hábitos de higiene oral y limpiezas profesionales adecuadas.¹⁰⁸

Subrimani y cols detectaron también un alto grado de inflamación en pacientes receptores de órganos sólidos con un tratamiento inmunosupresor con Ciclosporina y relacionaban la inflamación gingival con la dosis y duración del tratamiento.¹⁰⁹

Al-Mutawa y cols han descrito encías inflamadas y edematosas con niveles de higiene oral muy deficientes en niños con Síndrome de Alagille. En ellos, se detectaron elevados niveles de bacterias patógenas en la cavidad oral, que potencialmente podrían ocasionar bacteriemia e infecciones graves en estos pacientes fuertemente inmunodeprimidos.⁹⁴

Otros autores como Shiboski y cols., también correlacionan estos trastornos periodontales con el elevado nivel de placa detectado en estos pacientes, debido entre otros factores a la ausencia de unos correctos hábitos de higiene y la escasa demanda de atención dental especializada.⁸⁹

Oliveira y cols, en un estudio en cuatrocientos cincuenta y un pacientes en tratamiento con CsA y ciento treinta y cuatro con Tacrolimus, no encontraron diferencias significativas en los índices de placa y sangrado en ambos grupos, por lo que los niveles de inflamación no se relacionarían con la administración de un inmunosupresor específico.¹¹⁰

1.6.5 HIPERTROFIA GINGIVAL INDUCIDA POR CICLOSPORINA

La hipertrofia del tejido gingival inducida por Ciclosporina está a menudo marcada por cambios inflamatorios y consecuente sangrado fácil, y es el único efecto secundario oral conocido de este fármaco, estando descrito desde 1980.

Walhlstrom y cols relacionan los tratamientos con Ciclosporina con engrosamiento gingival de mayor o menor grado.¹⁰⁶ También Nappalli y cols refieren que muchos de los

problemas orales que aparecen con frecuencia en los pacientes con trasplante de hígado son consecuencia directa de las drogas inmunosupresoras, citando a la Ciclosporina como directamente relacionada con la presencia de hipertrofia gingival.¹¹¹ La prevalencia de la hipertrofia gingival inducida por Ciclosporina en niños con trasplante hepático se sitúa entre el 8% y 100%, pudiendo atribuirse esta variación a diferencias en la sensibilidad individual o la existencia de diferentes poblaciones de fibroblastos (está demostrada la heterogeneidad de la respuesta colagenolítica de diferentes capas gingivales de fibroblastos).

Hood y cols. han detectado en estudios realizados en niños receptores de trasplante de hígado y en tratamiento con Ciclosporina, que hasta un 48% podían presentar hipertrofia gingival (H.G.) dolorosa y que podía interferir en el habla y la masticación y ocasionar problemas estéticos. Cuando se trataba a los pacientes con higiene adecuada y tartrectomía, la hiperplasia disminuía, y cuando se sustituía la Ciclosporina por Tacrolimus, el engrosamiento se minimizaba e incluso desaparecía.¹⁰⁸

Otros estudios realizados por Shiboski, Krishnan y cols. han comparado la prevalencia de hiperplasia gingival inducida por Ciclosporina versus Tacrolimus en trasplantes de órganos sólidos pediátricos, encontrándose que la probabilidad de agrandamiento gingival era cinco veces mayor en los pacientes tratados con Ciclosporina. También se encontró una mayor frecuencia en niños respecto a niñas en una proporción de 4:1, aunque estos datos no han sido corroborados por otros autores.⁸⁸

La patogenia de la hipertrofia gingival inducida por Ciclosporina no está aun totalmente clarificada, siendo probablemente multifactorial. Los niños y adolescentes son más propensos a su aparición que los adultos, no habiéndose encontrado diferencias entre

sexos. Hood y cols. han planteado la influencia genética, relacionándola con la presencia de Ag HLA –DR2.¹⁰⁸ También Vescivi y cols. en un estudio en veintiun pacientes adultos relacionó el HLADR1 y HLA B37 con protección frente al agrandamiento gingival, mientras que el HLAD2 estaría relacionado con su aparición. No encontró relación entre el grado de agrandamiento gingival con el sexo ni con la concentración sérica de Ciclosporina, pero sí con la duración del tratamiento y con la higiene oral. Detectó mayor crecimiento gingival después de un año con tratamiento con Ciclosporina comparado con los niveles a los tres meses de la introducción del fármaco.¹¹²

Respecto al mecanismo de acción de la Ciclosporina sobre los tejidos gingivales, siguen presentándose enigmas en la actualidad. Se ha demostrado que la inflamación es el requisito previo para el sobrecrecimiento gingival. La severidad de la hipertrofia gingival inducida por este inmunosupresor está relacionada con irritantes gingivales como placa dental, cálculo, imperfecciones en restauraciones dentales, aparatos ortodóncicos, respiración bucal y otros, según estudios realizados por Subramani y cols..¹⁰⁹ Otro autores como Vescivi y cols., también relacionan el sobrecrecimiento con cambios en la morfología gingival, justificándolo por la irritación producida por el acúmulo de placa.¹¹² Se ha comprobado que los receptores de trasplante hepático medicados con Ciclosporina tienen un aumento significativo de placa bacteriana, lo que puede explicar en parte porqué la hipertrofia gingival es más acusada en áreas donde existe un mayor acúmulo de ésta.¹¹² Así, Bahamonte y cols., hablan de la importancia de la presencia de biofilm bacteriano unido a factores genéticos. Sugiere que el metabolito OL-17 de la Ciclosporina aumenta la síntesis de proteínas y estimula la proliferación celular en los fibroblastos. Podría por tanto disminuirse el agrandamiento gingival controlando el

biofilm bacteriano y disminuyendo la inflamación, por lo que debería realizarse un saneamiento gingival antes del procedimiento de trasplante.¹¹³

Estaría por tanto claro que existe una correlación entre la higiene oral pobre y la presencia de hipertrofia gingival. La irritación crónica ligera provocada por la placa dental puede favorecer el efecto hiperplásico de la Ciclosporina sobre la encía y actuar como reservorio para el fármaco. Sin embargo, no todos los estudios demuestran que la placa dental sea un factor etiológico significativo; así algunos trabajos comprueban que procedimientos de rigurosa higiene oral son insuficientes para eliminar la hipertrofia gingival.¹⁰⁶ No obstante, también se encuentran otros en los que se relaciona la hiperplasia con los niveles aumentados de cálculo, placa y gingivitis en estos pacientes.^{82,108}

Aimetti y cols. realizaron un estudio en veintiun pacientes con trasplante hepático con agrandamiento gingival por Ciclosporina, tomando dos muestras de tejido gingival, una al principio del estudio, y otra a los doce meses, tras haber instaurado medidas de higiene oral con control diario de placa y realización de tartrectomía a todos los pacientes. Fueron comparados con un grupo control de dieciocho individuos con periodonto sano. Obtuvieron como resultado una reducción de la hipertrofia gingival previa, y observaron que las biopsias al final del estudio eran casi iguales en el grupo que tomaba Ciclosporina y el grupo control. La conclusión sería que la inflamación inducida por la placa es determinante para el agrandamiento gingival, de tal forma que el secuestro de la Ciclosporina en el fluido creviculares sería mayor en presencia de inflamación. No encontró, sin embargo, relación entre las concentraciones séricas de Ciclosporina antes y al final del estudio.¹¹⁴

No está clara la relación entre la dosis y los niveles séricos de Ciclosporina con el grado de hipertrofia y la aparición de ésta, existiendo resultados contradictorios. Se han realizado estudios in vitro en animales que confirman esta relación, y algunos estudios clínicos, como los realizados por Subrimani y cols., respaldan estos resultados,¹⁰⁹ pero otros no lo hacen. Ésto sugiere la existencia de una dosis umbral por debajo de la cual el efecto biológico del fármaco o alguno de sus metabolitos sobre los tejidos gingivales desaparece. Sin embargo, Oliveira y cols., en un amplio estudio con catrocientos cincuenta y un pacientes en tratamiento con Ciclosporina y ciento treinta y cuatro que tomaban Tacrolimus, no encontraron relación entre el grado de agrandamiento gingival y la dosis de Ciclosporina.¹¹⁰

Hood y cols han demostrado que el riesgo de hipertrofia gingival por Ciclosporina es elevado en adolescentes, lo que puede ser debido al efecto añadido de la hormona de crecimiento sobre la respuesta fibroblástica, o al efecto de estrógenos y progesterona sobre los tejidos gingivales y vasos periodontales.¹⁰⁸

A nivel de tejidos, la Ciclosporina activa los fibroblastos del tejido conectivo, con proliferación de las fibras de colágeno, células plasmáticas, macrófagos e infiltrado de células T, dando como resultado un desequilibrio entre la formación y degradación tisular, y excesivo remodelado de la matriz extracelular, con crecimiento de los tejidos blandos. Se ha demostrado que los mastocitos y la enzima proteasa desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la fibrosis gingival. El factor de crecimiento TGF, la endotelina 1 (ET1), la angiotensina II, el factor de crecimiento del tejido conectivo (CCN-2/CTGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) intervienen en el desarrollo de la fibrosis gingival actuando sobre los fibroblastos del tejido conectivo y

provocando una remodelación excesiva de la matriz extracelular. La Ciclosporina aumenta los niveles de estos factores. Ésto abre nuevas vías de investigación en el futuro acerca del papel que puedan desempeñar la inhibición de estos factores en el tratamiento de la hipertrofia gingival.¹⁰⁹ También se investiga el papel de la IL-B e IL6.¹⁰⁸

Rodwan-Oczko y cols., sugieren que los tratamientos prolongados con Ciclosporina disminuyen la actividad fagocítica de los fibroblastos y dan lugar a un enlentecimiento en la degradación de colágeno. Implicaron en el proceso de sobrecrecimiento al Factor de crecimiento TGF-B1, citoquina mediadora de la regeneración tisular. El TGFB1 activaría cascadas fibróticas y aumentaría la diferenciación de microfibroblastos. Los polimorfismos en el TGF B1 se relacionarían según este estudio con un mayor grado de sobrecrecimiento gingival.¹¹⁵

Los efectos de la Ciclosporina sobre los tejidos gingivales han sido ampliamente estudiados también en animales. En una investigación realizada por Jayyasheela y cols en doce ratas de seis semanas, a seis de ellas se les administró Ciclosporina durante cuarenta y cinco días, observándose sobrecrecimiento gingival en todos los casos, disminución ósea, y aumento de la formación de neocemento. Se constató un aumento tanto en la encía marginal como en la papila interdentaria, siendo mayor en dientes anteroinferiores, comprobándose que la Ciclosporina actúa directa o indirectamente sobre los fibroblastos y las fibras de colágeno a través de la alteración que produce sobre varios factores de crecimiento y citoquinas. Está clara asimismo la acción de este inmunosupresor en la transcripción de TGF-B1, lo que se ha demostrado in vitro en linfocitos T humanos.¹¹⁶

A nivel del cemento, la Ciclosporina provocaba neoformación en capas irregulares sobre la superficie de la raíz, siendo cemento acelular a nivel del tercio cervical y celular en la zona apical. El tejido gingival conjuntivo adyacente estaba formado por gruesas capas de haces densos de colágeno insertados en el neocemento. Estos hallazgos abren una vía de investigación para el tratamiento de la pérdida ósea en el futuro.¹¹⁶

Respecto a cómo influyen en estos procesos las diferentes formas de administración de la Ciclosporina, la preparación en la forma Neoral mejora la biodisponibilidad del fármaco después del trasplante, aunque el aumento de exposición puede incrementar los efectos adversos secundarios; el efecto de la duración del tratamiento con Ciclosporina sobre la hipertrofia gingival no ha sido claramente establecido, aunque la mayor parte de los estudios describen la resolución de la reacción gingival una vez suspendido el tratamiento.¹⁰⁸ Asimismo, se cree que la Ciclosporina tiene un impacto negativo sobre el metabolismo óseo, produciendo un aumento de la reabsorción ósea, sobre todo a nivel mandibular, aunque esta teoría es controvertida en la actualidad.¹¹⁶

Cuando se instaura tratamiento con Ciclosporina hay que alertar al paciente de la posibilidad de la aparición de hipertrofia gingival. Los niños con este problema deben ser instruidos para adquirir y conservar una excelente técnica de higiene oral. Es necesario controlar, durante el tiempo de administración del fármaco, su salud periodontal y estimularle constantemente para alcanzar el mejor nivel posible de limpieza bucal, teniendo en cuenta también que el uso de colutorios con sustancias como la clorhexidina, contrarrestan la bacteriemia pasajera a la que están predispuestos los pacientes con mala higiene y enfermedad periodontal. En algunas ocasiones, la gingivectomía o la gingivoplastia pueden ser necesarias para mejorar la estética y

reducir la retención de placa. También han conseguido buenos resultados los tratamientos remodeladores con láser.¹⁰⁸

Otra pauta de tratamiento que se ha investigado es la administración de antibióticos para disminuir la hiperplasia gingival. Así, se describieron casos, referidos por Olzack y cols. en sus estudios, donde tras suministrar Metronidazol a dosis de 750mg cada ocho horas durante catorce días a pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Ciclosporina, se observó remisión de la hiperplasia durante más de seis meses. Se sugirió que era debido a la presencia de anaerobios gram negativos en los tejidos gingivales⁸⁵

Mejores resultados se han conseguido con Azitromicina. Este antibiótico fue probado por Wahlston y cols en una serie de trece niños en tratamiento inmunosupresor con Ciclosporina , a los que se administró el antibiótico a dosis de 500 mg el primer día y 250 mg los cuatro días siguientes, consiguiéndose una mejora muy significativa de la inflamación y la hemorragia gingival a las dos semanas. Se sugirió que ello era debido probablemente a que la Azitromicina reducía el número de anaerobios y espiroquetas involucrados en el proceso de hiperplasia¹⁰⁶

La pauta terapéutica actual contempla como factor fundamental la sustitución de Ciclosporina por fármacos no lesivos para el tejido gingival. Actualmente, la eficacia de inmunosupresores como el Tacrolimus en la prevención del rechazo en los niños con trasplante hepático ha disminuido sustancialmente el uso de Ciclosporina, siendo el motivo principal de sustitución, los efectos adversos secundarios que se relacionan directamente con el uso de Ciclosporina, como el vello aumentado y la hiperplasia gingival.^{5,69}

Actualmente, en USA el 90% de los niños trasplantados reciben Tacrolimus y el uso de Ciclosporina ha disminuido de un 22% de los pacientes en 2000 a un 4% en 2005. En Europa en 2007, el 80% de los centros pediátricos empleaban Tacrolimus frente a Ciclosporina. En una serie estudiada por Konle y cols, de cincuenta y ocho receptores de trasplante renal en tratamiento con Ciclosporina, se realizó cambio a Tacrolimus en veintiséis de ellos, consiguiéndose la remisión de la hiperplasia en la totalidad de los pacientes.^{5,117}

Todo ello ha contribuido a que la hiperplasia gingival debida a Ciclosporina se observe actualmente en un pequeño porcentaje de pacientes. No obstante, a veces es preciso instaurar tratamiento con Ciclosporina como inmunosupresor, siendo el motivo principal de la sustitución, la aparición de alergias alimentarias, generalmente múltiples, en pacientes tratados con Tacrolimus. El problema afecta a un 10% de los niños que reciben trasplante hepático, manifestándose con mayor frecuencia antes de los dos años de edad. Con la conversión a Ciclosporina, la alergia desaparece en la mayoría de los casos.^{5,7,8,72}

1.6.6 LESIONES DE LA MUCOSA ORAL

En los últimos años se han descrito nuevas lesiones de aspecto granulomatoso en la mucosa oral de niños con órganos sólidos trasplantados relacionadas con la instauración de tratamiento inmunosupresor con Tacrolimus. Estas lesiones fueron estudiadas por Vivas y cols en un estudio retrospectivo realizado con doscientos cincuenta y un niños que se habían sometido a trasplante hepático entre 2002 y 2009. De ellos, sesenta y cuatro presentaron lesiones parecidas a las de la granulomatosis orofacial, y éstas ocurrieron aproximadamente veintiseis meses después del procedimiento quirúrgico.

Las lesiones se observaron fundamentalmente en pacientes que recibieron el trasplante a edades muy tempranas (edad media inferior o igual a doce meses), y en los que se instauró tratamiento inmunosupresor con Tacrolimus. Las lesiones de la mucosa oral en estos pacientes, adquirirían aspectos diversos, tales como lesiones polipoides en dorso de lengua, hinchazón de labios, queilitis angular, fisuras labiales y linguales, mucosa de aspecto empedrado e hipertrofia del frenillo labial.¹¹⁸

Otros autores como Saalman y cols., refieren también la presencia de lesiones de la mucosa oral en niños receptores de órganos sólidos ¹¹⁹También Lykavieris y cols. y Frauger y cols., relatan otras patologías de la mucosa oral, como la aparición de angioedema hasta en un 10% de los casos, en niños con trasplante hepático que tomaban Tacrolimus como inmunosupresor. Relacionan su aparición con la existencia de episodios de alergia alimentaria provocada directamente por este fármaco, recomendando la conversión a Ciclosporina.¹²⁰

La etiología y patología subyacente de estas lesiones no está bien establecida. Se han implicado varios factores etiológicos como alimentos y agentes microbiológicos, y también se estudia el papel que pueda desempeñar una hipersensibilidad de tipo retardado, aunque el antígeno estimulante no ha podido ser identificado. Solo está claramente identificada la relación entre estas lesiones, la corta edad del paciente y la instauración del tratamiento con Tacrolimus. Estas lesiones no se han observado en receptores de trasplante sometidos a tratamiento inmunosupresor con Micofenolato mofetilo, sugiriéndose un efecto protector de este fármaco.¹¹⁸

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El incremento en la supervivencia de los niños sometidos a trasplante hepático, ha despertado en los últimos años un gran interés por estudiar los problemas secundarios derivados de la inmunosupresión y de las condiciones médicas de estos pacientes, ya que estos trastornos, aunque no de importancia vital, pueden alterar el desarrollo, no solo físico sino también psicológico, y la calidad de vida de estos pacientes.

Aunque el número de investigaciones sobre la repercusión bucodental de las enfermedades de base y las terapias de tratamiento posterior es escaso, éstos han sugerido la aparición de patologías bucodentales específicas, como tinciones dentales, hipoplasias del esmalte, hiperplasias gingivales y otros, en estos pacientes.

Dado que existen pocos estudios sobre los problemas de salud oral y dental en estos niños, las hipótesis planteadas en esta tesis doctoral fueron las siguientes:

- ¿Se puede considerar que hay patologías bucodentales específicamente asociadas a los niños con trasplante hepático? ¿Podemos relacionarlas con la enfermedad de base?
- ¿Existe relación entre el estado de salud oral de los niños receptores de trasplante hepático con los fármacos inmunosupresores empleados después del injerto?
- ¿Hay diferencias entre los hábitos de higiene oral y las patologías bucodentales de estos niños con respecto a los niños sanos?

2.2 OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Este estudio pretende recabar información sobre el estado de salud oral y las patologías dentales específicas en un grupo de pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático en un hospital de referencia nacional en este tipo de tratamientos, comparando los resultados obtenidos con un grupo control de niños sanos

OBJETIVOS SECUNDARIOS (ESPECÍFICOS)

- Conocer los hábitos de higiene oral y atención bucodental de estos pacientes.
- Evaluar el estado bucodental de estos pacientes en base a los datos obtenidos en la historia clínica y la exploración odontológica, con determinación de índices de salud oral tales como Índice de caries, placa, gingivitis, defectos de desarrollo del esmalte e hiperplasia gingival.
- Relacionar la condición oral obtenida en el grupo de niños con trasplante hepático con variables derivadas de su enfermedad de base, del estado de salud general, de los protocolos de tratamiento recibidos tras el trasplante, y los cuidados de higiene oral.
- Comparar los resultados obtenidos con un grupo control de niños sanos

3 .MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio observacional, transversal y descriptivo se realizó con pacientes pediátricos menores de veinticinco años, portadores de un trasplante de hígado funcional, que acudieron a revisión a la consulta de Hepatología Infantil de un hospital de referencia nacional en este tipo de tratamientos. Se efectuó una revisión de la Historia médica de cada paciente, y se realizó una exploración bucodental a todos los niños que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron colaborar. La selección de la muestra se obtuvo por el método de casos consecutivos.

Previamente a la obtención de los datos del estudio, avalado por el Certificado de buenas prácticas, de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki, (Anexo I), se obtuvo el consentimiento informado escrito por parte de los padres o representantes legales de los niños, a los que se informó de los objetivos del presente trabajo. (Anexo II). Posteriormente se obtuvo el Informe del Comité de Ética (Anexo III) para la elaboración en el futuro de un Protocolo de atención bucodental a estos pacientes.

3.2 CENTRO DE TRABAJO

Lugar de estudio del grupo de trasplante: Este trabajo de tesis doctoral ha sido realizado en el Servicio de Hepatología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Ciudad Sanitaria La Paz de Madrid (HIUCSLP) considerado centro de referencia nacional de trasplante hepático infantil en los últimos veintitrés años

Lugar de estudio del grupo control: El grupo control se exploró en una clínica odontológica con atención odontopediátrica en la Comunidad Autónoma de Madrid.

Tiempo de estudio: Las exploraciones bucodentales de los 2 grupos de estudio se realizaron desde Marzo de 2010 hasta Diciembre de 2013, efectuándose en este periodo la recogida de datos de las Historias médica y odontológica del grupo de trasplante y el grupo control, la realización del cuestionario a los padres y la exploración bucodental. Posteriormente se realizó una nueva comprobación de los datos médicos y odontológicos de ambos grupos desde Octubre de 2014 hasta Marzo de 2015.

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.3.1 grupo de trasplante

Criterios de inclusión del grupo de trasplante: Pacientes menores de veinticinco años de edad, de ambos sexos y cualquier procedencia, citados y revisados en la consulta del Servicio de Hepatología del HIUCSLP que fueran portadores de un trasplante hepático funcionando en el momento de la exploración, habiendo transcurrido al menos seis meses desde la realización de la cirugía, que cumplieran los criterios médicos de inclusión, que tuvieran firmado el consentimiento informado y que colaboraran en la exploración bucodental.

Criterios de exclusión del grupo de trasplante: Pacientes que sobrepasaran la edad determinada para el estudio (veinticinco años), o que no hubieran transcurrido al menos seis meses desde el trasplante, o que presentaran patología médica en el momento de la exploración, o la existencia de negativa de los padres/ representantes legales a colaborar en el estudio, o imposibilidad de realizar la exploración bucodental.

3.3.2 grupo control

Criterios de inclusión del grupo control: Pacientes menores de veinticinco años de edad, de ambos sexos y cualquier procedencia, que acudieron a la clínica odontológica anteriormente mencionada, sin intención de ser sometidos a tratamiento odontológico, ni derivados por ningún profesional en el momento de la exploración, sin enfermedades sistémicas leves o graves en el momento de la exploración y que colaboraron en la realización del estudio habiendo firmado previamente el consentimiento informado.

Criterios de exclusión del grupo control: Pacientes mayores de veinticinco años, niños remitidos a la clínica odontológica para tratamiento, o con tratamiento médico de enfermedades sistémicas en el momento de la exploración, o imposibilidad para la exploración odontológica, o negativa de los padres /representantes legales a colaborar en el estudio.

3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

La población de estudio se dividió en dos grupos: el primero lo constituían los niños receptores de trasplante hepático que fueron revisados en la consulta de Hepatología del HIUCSLP. El segundo grupo (grupo control) estaba formado por los niños sanos explorados en una consulta odontológica de Madrid, con atención odontopediátrica.

3.4.1. GRUPO DE TRASPLANTE.

El número total de receptores de trasplante que aceptaron ser explorados fue de cien niños. La exploración no pudo ser concluida en doce pacientes, debido a que su corta edad o su retirada del estudio, impidieron obtener la totalidad de los registros

necesarios para este estudio. Por ello, el número final de pacientes válidos fue de ochenta y ocho niños.

3.4.1.1. Distribución por sexos: La distribución por sexos fue 52 niños (59.1 %) y 36 niñas (40.9 %). (Figura 2) (Tabla 3)

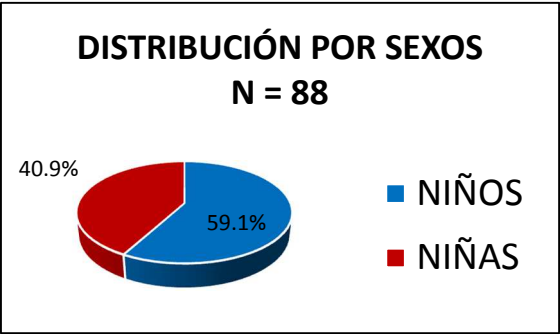


Figura 2: Distribución por sexos grupo trasplante

	N = 88	%
NIÑOS	52	59.1
NIÑAS	36	40.9

Tabla 3: Distribución por sexos grupo trasplante

3.4.1.2. Distribución por edades: se agruparon en 4 grupos(Figura 3) (Tabla 4)

1. Niños de 0 a 5 años: se exploraron 21 niños en total (23.9%)
2. Niños de 6 a 10 años: se exploraron 22 niños (25.0%)
3. Niños de 11 a 15 años: se exploraron 26 niños (29.5%)
4. Niños mayores de 15 años: se exploraron 19 niños (21.6%)

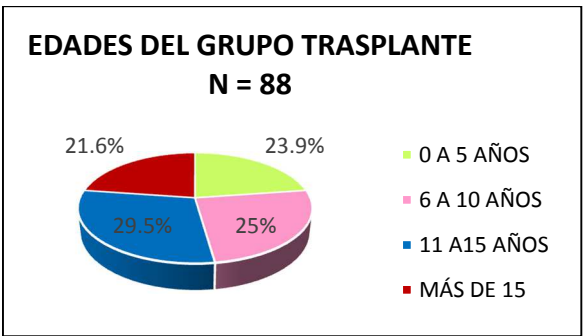


Figura 3: Edades del grupo trasplante

EDAD	N=88	%
0 A 5	21	23.9
6 A 10	22	25.0
11 A 15	26	29.5
MÁS DE 15	19	21.6

Tabla 4: Edades del grupo trasplante

3.4.2. GRUPO CONTROL: La exploración se realizó a niños sanos que acudieron a revisión, o sin intención de someterse a tratamiento odontológico a una clínica odontológica de Madrid, y que cumplieron los criterios de inclusión. El número inicial de participantes fue cien. La exploración no pudo ser concluida en cuatro niños. En otro caso no se firmó el consentimiento informado, y otros cuatro se retiraron finalmente del estudio. Por ello, el número final de pacientes con registros válidos fue de noventa y un niños.

3.4.2.1. Distribución por sexos: La muestra de 52 niños (57.1 %) y 39 niñas (42.9%)

(Figura 4) (Tabla 5)

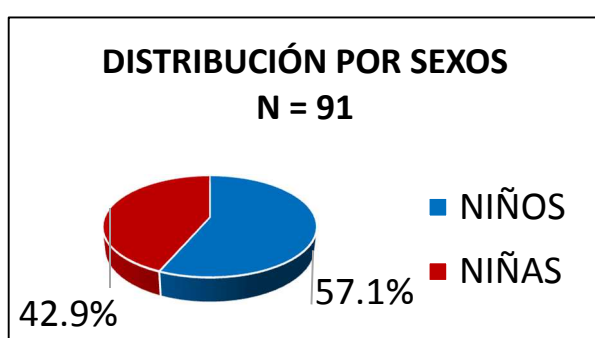


Figura 4: Distribución por sexos grupo control

	N = 91	%
NIÑOS	52	57.1
NIÑAS	39	42.9

Tabla 5: Distribución por sexos grupo control

3.4.2.2. Distribución por edades: se agruparon en 4 grupos según la edad

(Figura 5) (Tabla 6)

1. Niños de 0 a 5 años: se exploraron 34 niños en total (37.3%)
2. Niños de 6 a 10 años: se exploraron 28 niños (30.7%)
3. Niños de 11 a 15 años: se exploraron 21 niños (23.0 %)
4. Niños mayores de 15 años: se exploraron 8 niños (8.8 %)

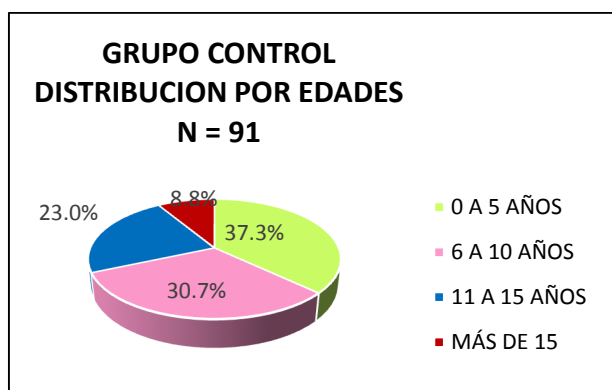


Figura 5: Distribución por edades grupo control

EDAD	N=91	%
0 A 5	34	37.3
6 A 10	28	30.7
11 A 15	21	23.0
MÁS DE 15	8	8.8

Tabla 6: Distribución por edades grupo control

3.5. PROCEDIMIENTO

El estudio se realizó en 2 fases: en un primer momento, se entregó el consentimiento informado y un cuestionario de salud bucodental (Anexo IV) a los padres / representantes legales de los niños receptores de trasplante hepático que acudieron a revisión médica a la consulta de Hepatología del HUICSLP, y se obtuvieron los datos de la Historia médica de cada paciente (Anexo V). Posteriormente, se procedió a realizar la Historia odontológica (AnexoVI), a la exploración bucal y obtención de Índices.

Por otra parte, se fueron recabando datos de los niños del grupo control entregando el mismo consentimiento informado y cuestionario de salud bucodental a los padres / representantes legales, rellenando la Historia médica (AnexoVII) y odontológica, siendo esta última igual a la del grupo trasplante, y realizando la exploración bucodental y los Índices. En una segunda fase del estudio, se volvieron a revisar todos los datos médicos y odontológicos de los pacientes sometidos a trasplante hepático, así como posibles variaciones en los mismos o en el tratamiento inmunosupresor.

A continuación se detallan todos los datos y valores recabados en la Historia médica, la Historia odontológica y el cuestionario de hábitos de higiene oral con los que se llevó a cabo el presente estudio de Tesis Doctoral.

3.5.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO: En primer lugar, los padres/representantes legales eran informados de la finalidad del estudio, y el contenido del mismo, y si querían participar, se les adjuntaba un Consentimiento Informado para su firma. (Anaxoll)

3.5.2 HISTORIA MÉDICA PEDIÁTRICA:

3.5.2.1. Historia médica pediátrica grupo de trasplante: Todos los datos de este estudio fueron recogidos por un único explorador. Se procedió a la revisión de la Historia médica de cada paciente receptor de trasplante antes de ser sometido a la exploración odontológica, con objeto de verificar si cumplía los criterios de inclusión en el estudio. Estos datos fueron cumplimentados en una plantilla para cada paciente (Anexo V), asignando un número de código según lo establecido en la Ley Orgánica 41/2002 de 14 de Noviembre para estudios clínicos, y bajo la supervisión de los hepatólogos infantiles adscritos a dicha consulta.

Se valoraron en primer lugar, los datos de filiación: nombre y apellidos, número de Historia médica, sexo, fecha de nacimiento, procedencia geográfica, profesión de los padres. (Ello nos permitió obtener datos para obtener un grupo control lo más parecido posible). Posteriormente, se determinaron los datos médicos de interés para nuestro estudio, como la enfermedad de base, tratamientos anteriores al trasplante, complicaciones, e infecciones previas (Herpes, Citomegalovirus y otros). Se recabaron

datos sobre la fecha de realización del trasplante y tiempo transcurrido desde el mismo, tipo de trasplante (hepático, hepatorenal o múltiple), existencia de rechazo, o retrasplante por fallo del injerto. Antes de la exploración, se obtuvo información referente a la función hepática, para determinar la normalidad de la misma en el momento de la exploración. Para ello, se valoraron los niveles de Bilirrubina total, Transaminasa GOT, GPT, y GGT, así como los niveles de filtración glomerular normal con Cistatina C y niveles de creatinina. Respecto al tratamiento inmunosupresor, se anotaron en la historia clínica los fármacos que se administraban al paciente en el momento de la exploración, y sus niveles. Así, se registró si el paciente estaba en tratamiento con Tacrolimus, Ciclosporina, Costicosteroides y otros inmunosupresores (Basiliximab, Micofenolato de Mofetilo, Azatioprina). Se determinaron y anotaron las conversiones de Ciclosporina a Tacrolimus y de Tacrolimus a Ciclosporina, la fecha de la conversión y los motivos de la misma. También se registraron los fármacos suministrados en el tratamiento de las infecciones oportunistas que el paciente hubiera padecido (Antibióticos, Aciclovir) y si se administraban en el momento del estudio. Asimismo se anotó la medicación con otros fármacos o suplementos en el momento de la exploración, como magnesio, suplementos alimenticios, complementos vitamínicos y otros.

3.5.2.2, Historia médica pediátrica del grupo control: Todos los datos, tanto médicos como odontológicos, fueron reogidos por un único explorador. Se revisó la Historia médica de cada paciente del grupo control antes de realizarle la exploración odontológica, con objeto de verificar si cumplía los criterios de inclusión en el estudio. (Anexo VII))

En primer lugar, se asignó un código de identificación a cada niño. Posteriormente, se determinaron los datos. Se registraron en primer lugar, los datos de filiación como nombre, sexo, fecha de nacimiento, procedencia geográfica (población o distrito) Posteriormente, se determinaron los datos médicos de interés como enfermedades pulmonares, cardíacas, endocrinas, renales, etcétera, toma de fármacos en el momento de la exploración, así como la existencia de posibles alergias o alertas médicas.

3.5.3 HISTORIA ODONTOLÓGICA: El formato y los datos de la Historia odontológica fueron iguales para ambos grupos. Primero se entregó a los padres o representantes legales un cuestionario de higiene y hábitos dentales (Anexo IV) y posteriormente se procedió a la exploración bucodental realizada por un único explorador (Anexo VI)

3.5.3.1. Cuestionario de higiene y hábitos dentales: incluía 7 preguntas sencillas que eran respondidas por los padres/ niños antes de iniciar la exploración bucodental (Anexo IV)). Las preguntas eran las siguientes:

1.- ¿Acude el niño regularmente al dentista?

- ☐ SI
- ☐ NO

2.- ¿Cuándo acudió al dentista por última vez?

- ☐ Hace menos de 6 meses
- ☐ Entre 6 meses y 1 año
- ☐ Hace más de 1 año
- ☐ Más de 2 años

3.- ¿Cuál fue el motivo de la consulta?

- ☐ Revisión
- ☐ Caries
- ☐ Dolor/ infección
- ☐ Ortodoncia

4.- ¿Con qué frecuencia se cepilla el niño los dientes?

- ☐ Nunca
- ☐ 1 vez al día
- ☐ 2 veces al día
- ☐ 3 veces al día

5.- ¿Utiliza dentífricos con fluor?

- ☐ SI
- ☐ NO

6.- ¿Utiliza enjuagues bucales con flúor/ otros?

- ☐ SI
- ☐ NO

7.- ¿Presenta el niño alguno de los siguientes hábitos?

- ☐ Se chupa el dedo/ otro objeto
- ☐ Respira por la boca / ronca
- ☐ Rechina los dientes
- ☐ Se muerde las uñas

3.5.3.2. Exploración bucodental: Una vez que los padres rellenaban y entregaban el cuestionario, se realizaba la exploración bucodental. Esta exploración fue realizada siempre por el mismo examinador. El lugar de exploración del grupo de trasplante, fue un despacho habilitado para ello, con buena luz natural y artificial, en el Servicio de Hepatología Infantil del Hospital Universitario La Paz. El lugar de exploración del grupo control fue el gabinete dental de la clínica mencionada anteriormente, en un sillón dental marca Sirona A-3, utilizando únicamente la luz natural de la sala, y manteniendo apagada la luz del equipo durante las exploraciones. El material inventariable utilizado consistió en kits de exploración en bolsas de esterilización autoadhesivas, conteniendo cada uno de ellos un espejo intraoral plano, una sonda de exploración nº 7 y una sonda de la OMS. El material fungible empleado incluía guantes de nitrilo, mascarilla, gafas de protección, servilletas y vasos desechables.

En cada paciente se cumplimentaron los valores de las variables de salud oral recogidos en la Historia odontológica respecto a cavidad oral (labios, mucosa yugal, paladar, lengua, suelo de boca) , datos de malposiciones dentarias y relación entre arcadas (mordida cruzada, abierta, resalte, sobremordida, línea media interincisal) así como la existencia o no de tratamiento ortodóncico. Se reflejó si el paciente se encontraba en dentición temporal, mixta o permanente, y se recogieron datos dentales tales como existencia de traumatismos dentarios, movilidad, fístulas/ abscesos, alteraciones dentarias de forma, tamaño, número, estructura y color además de determinación de los índices de caries (CAOD, cod), índices de placa y gingivitis, defectos de desarrollo del esmalte y valoración del grado de crecimiento gingival. Para todo ello se emplearon los parámetros que enumeraremos a continuación.

Índice de caries CAOD y cod. (World Health Organization)

Se utilizó el índice CAOD en la dentición permanente, y el índice cod en dentición temporal.^{121,122,123} Según la ficha de exploración de la OMS, utilizada para estudios epidemiológicos los componentes de estos índices son:

1. Componente C (caries): con la sumatoria de los dientes que presentan caries y/o obturación con caries,
2. Componente A (ausentes): dientes ausentes por exodoncias debidas a la caries
3. Componente O (obturados): dientes obturados y libres de caries en el momento de la exploración.

A los componentes se les asignan unos códigos, diferentes para dentición temporal (letras mayúsculas) y permanente (números). (Tabla 7)

ESTADO DENTAL	CÓDIGO TEMPORALES	CÓDIGO PERMANENTES
Corona sana	A	0
Diente cariado	B	1
Diente obturado y con caries	C	2
Diente obturado y sin caries	D	3
Diente ausente por caries	E	4

Tabla 7: Códigos para dientes temporales y permanentes (WHO)

La OMS emplea este índice como indicador de referencia para determinar el estado de salud bucodental en grandes poblaciones y, determinar los objetivos de salud oral y definir la intensidad de la afectación por caries asignando los siguientes valores:

1. Muy baja afectación por caries: CAOD entre 0 y 1.1
2. Baja afectación por caries: CAOD entre 1.2 y 2.6
3. Afectación moderada: CAOD entre 2.7 y 4.4
4. Afectación alta: CAOD entre 4.5 y 6.5
5. Afectación muy alta: CAOD mayor de 6.5

El valor final en cada niño fue el sumatorio de los resultados obtenidos en la totalidad de los dientes explorados. Estos datos se registraron en la historia clínica de cada paciente.

Índice de placa reducido (Silness y Löe)

El índice de placa valora el espesor de la materia blanda depositada en la superficie del diente, y su extensión.^{121,122,124} En este estudio se decidió emplear el Índice de placa reducido o simplificado de Silness y Löe,¹²¹ modificado por Ramjford, que a efectos epidemiológicos era representativo de toda la dentición. En este índice, se exploran 6 dientes en dentición permanente: primer molar superior derecho, incisivo central superior izquierdo, primer premolar superior izquierdo, primer molar inferior izquierdo, incisivo central inferior derecho, y primer premolar inferior derecho (16, 21, 24, 36, 41, 44). En dentición temporal se exploran 55, 61, 64, 75, 81, 85. (Tabla 8)

16/55	21/61	24/64
44/85	41/81	36/75

Tabla 8: Dientes explorados en Índice de placa reducido de Silness y Löe (Ramjford)

Cada diente es valorado en sus caras mesial, distal, vestibular, y palatina o lingual. Se determina el acúmulo de placa en el margen gingival y toda la superficie del diente explorado. Se comprueba pasando la sonda por la superficie dentaria previamente seca, y valorando la adhesión de material blando a la sonda o a la simple observación

.A cada una de las cuatro superficies exploradas se le asigna un valor de 0 a 3 según el código que se detalla a continuación:

0. No exista placa en la zona gingival tras pasar la sonda
1. Hay una ligera película de placa en el margen gingival observable con sonda
2. Existe placa en el margen gingival y acumulación moderada en la superficie del diente. Se observa a simple vista
3. Abundante placa en todo el margen gingival y la superficie dentaria. Se observa a simple vista. Grosor de 1-2mm

Se suman los valores de las cuatro superficies exploradas en cada unidad dentaria, y se dividen entre cuatro para obtener el Índice de placa por diente. Por último, se suman los valores obtenidos en los seis dientes explorados en cada niño, y se dividen entre seis, obteniéndose así el Índice de placa final de cada paciente. Otra forma de cálculo, es sumar los valores para todas las superficies y dividirlo por el número total de superficies exploradas. Los valores obtenidos se reflejaron en la historia clínica de cada niño, según las siguientes equivalencias agrupadas en 3 categorías:

1. Índice de placa bueno: Valor entre 0 y 1
2. Índice de placa moderado: Valor entre 1.1 y 2
3. Índice de placa malo: Valor entre 2.1 y 3 (2)

Índice de gingivitis reducido (Silness y Löe)

Este índice valora la salud gingival determinando una serie de parámetros como coloración de la encía, aspecto de la superficie, y presencia o no de sangrado al sondaje o espontáneo, valorando las cuatro superficies del diente a nivel del margen gingival (mesial, distal, vestibular y palatino / lingual) ^{124,125}

En el presente estudio, se aplicó el índice de gingivitis simplificado de Silness y Löe, modificado por Ramfjord.^{121,122,124,125} En este índice se exploran los mismos seis dientes control que se exploran para el Índice de placa, estudiando asimismo las cuatro superficies de cada diente. A cada una de las cuatro superficies exploradas se le asigna un valor de 0 a 3, según el siguiente código:

0. Encía normal, color rosado, no existe inflamación, no hay hemorragia.
1. Inflamación leve: ligero cambio en la coloración (rojizo), ligero edema, no sangrado al sondaje.
2. Inflamación moderada: eritema con color rojo y aspecto brillante, edema, sangrado al sondaje y a la presión.
3. Inflamación severa: marcado eritema gingival y edema claro, tendencia al sangrado espontáneo, a veces ulceración.

Se suman los valores de las cuatro superficies exploradas en cada unidad dentaria, y se dividen entre cuatro para obtener el Índice de gingivitis por diente. Por último, se suman los valores obtenidos en los seis dientes explorados en cada niño, y se dividen entre seis, obteniéndose así el Índice de gingivitis final de cada paciente.

Los valores obtenidos se reflejaron en la historia clínica de cada niño, según las siguientes equivalencias agrupadas en 4 categorías:

1. Encía sana: Valor entre 0 y 1
2. Inflamación leve: Valor entre 1.1 y 2
3. Inflamación moderada: Valor entre 2.1 y 3
4. Inflamación severa: Valor de 3.1 o mayor

Índice de Defectos de desarrollo del esmalte DDE y coloración dentaria (Clarkson)

Este índice, descrito por Clarkson¹²⁶ y cols en 1989, determina la existencia o no de defectos en el esmalte dentario valorando datos como opacidad del diente, coloración, existencia o no de hipoplasia, grado del defecto (único o múltiple, irregular o confluyente), y demarcación de las lesiones (únicas o difusas). En este índice se exploran todos los dientes presentes asignando a cada uno de ellos el número correspondiente al defecto más grave consignado en todas sus superficies. El resultado final para cada niño será el más alto en la escala del código aplicado.^{121,122,12.} (Tabla 9).

17	16	15/55	14/54	13/53	12/52	11/51	21/61	22/62	23/63	24/64	25/65	26	27
47	46	45/85	44/84	43/83	42/82	41/81	31/71	32/72	33/73	34/74	35/75	36	37

Tabla 9: Dientes explorados en Índice D.D.E. (Clarkson)

Los valores que asigna Clarkson son los siguientes:

0. Esmalte de color y aspecto normales
1. Esmalte con opacidades demarcadas de color blanco / crema
2. Esmalte con opacidades demarcadas de color amarillo / marrón
3. Líneas difusas de opacidades en la superficie del diente
4. Opacidades difusas de aspecto irregular
5. Opacidades difusas confluentes
6. Opacidades difusas , confluentes o irregulares , con hipoplasias del esmalte
7. Pozos de hipoplasia observables a simple vista
8. Cualquier otro defecto: diente con coloración verdosa / negruzca

En el presente estudio se aplicó el Índice simplificado de estado dental utilizado en múltiples estudios como los realizados por Ferrazano,⁸²Sheehy,⁸⁴OLzak^{85,86},y otros, que simplifica la exploración al contemplar 6 estadíos de defecto según el siguiente código:

0. Esmalte normal
1. Esmalte con opacidades de color blanco / crema
2. Esmalte con coloración amarillo / marrón
3. Presencia de opacidad e hipoplasia leve
4. Presencia de pozos de hipoplasia
5. Cualquier otro defecto: diente de color verde / negruzco

Se obtuvo el máximo valor para cada diente y se consignó en la Historia clínica el número más alto para cada niño

Índice de Agrandamiento gingival (Aas)

Para la medición del agrandamiento gingival (G.O.) se utilizó el Índice de Aas,¹²⁷ descrito por este autor en 1963. En él, se valora la invasión de los tejidos gingivales en las superficies vestibulares de los dientes, obteniendo una puntuación de crecimiento gingival para cada unidad dental en función de la siguiente escala:

1. Valor 0: no evidencia clínica de G.O. Margen gingival normal
2. Valor 1: G.O. gingival leve , con papilas interdentaria redondeadas
3. Valor 2: G.O. gingival moderado, cubre un tercio la corona o menos
4. Valor 3: G.O. severo, cubre más de un tercio de la corona del diente

En el presente estudio, al igual que otros autores como Ferrazano,⁸² Sheehy,⁸⁴ y Olzack^{85,86} se empleó el Índice de Aas modificado que sólo explora las superficies vestibulares de los doce dientes anteriores, temporales o permanentes (Tabla 10).

13/53	12/52	11/51	21/61	22/62	23/63
43/83	42/82	41/81	31/71	32/72	33/73

Tabla 10: Dientes explorados en Índice Aas (Aas)

El grado de G.O. en cada niño es la suma de los valores máximos obtenidos en cada diente dividido por el número total de unidades dentales (doce).

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron originalmente en una base diseñada en Excel, pero para el estudio estadístico se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistic, versión 22. Dado el carácter cualitativo de la práctica totalidad de las variables recogidas, las herramientas, técnicas y test estadísticos empleados, han sido las habituales para este tipo de datos. En concreto, se han utilizado:

- Tablas de frecuencias y porcentajes para describir las variables categóricas.
- Estimación de intervalos de confianza (al 95% de confianza) de los porcentajes observados en las categorías
- Tablas de contingencia con test χ^2 , para el cruce de dos variables categóricas en grupos independientes. Este test se utiliza para determinar la existencia de asociación entre un par de variables que se han medido en escala nominal/categórica aunque sus categorías puedan presentar un cierto orden. De la existencia de una relación significativa ($p < .050$) se deduce la diferencia entre los porcentajes de casos observados en las categorías de la variable que se mide como VD, y los niveles de la variable que se define como factor o VI. El número de casos, va a exigir diferencias elevadas en valor para alcanzar significación estadística. por lo que será importante analizar las posibles tendencias,
- Estimación de ODDS RATIO. La OR solamente se puede estimar en aquellas situaciones en las que las dos variables que se cruzan tienen 2 categorías mutuamente excluyentes
- Estimación de la magnitud de la asociación mediante Phi o Contingencia.
- El nivel de significación fijado es el habitual 5% (significativo si $p < .050$).

4. RESULTADOS

4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO EN EL GRUPO DE TRASPLANTE

4.1.1. HISTORIA MÉDICA

4.1.1.1. ENFERMEDAD DE BASE: Respecto a la enfermedad de base que determinó la realización del trasplante, 47 niños (53.4%) fueron diagnosticados de Atresia de vías biliares extrahepática, 7 niños presentaban el Síndrome de Alagille (8.0%), 9 pacientes tenían Colestasis familiar intrahepática (10.2%), en 13 se encontró una Metabolopatía (14.8%), 6 niños sufrieron un Fallo hepático fulminante (6.8%), en 4 de ellos se detectó la presencia de un tumor (4.5%) y 2 presentaron un cuadro de cirrosis idiopática (2.3%) .

(Figura 6) (Tabla 11).

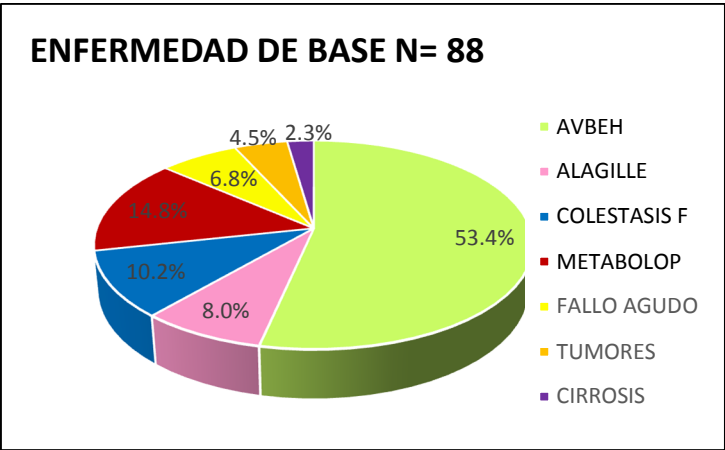


Figura 6: Enfermedad de base

ENFERMEDAD	N = 88	%
ATRESIA	47	53.4
S. ALAGILLE	7	8.0
COLESTASIS F.	9	10.2
METABOLOPATÍA	13	14.8
F. AGUDO	6	6.8
TUMORES	4	4.5
CIRROSIS	2	2.3

Tabla 11: Enfermedad de base

En los pacientes con **Atresia de vías biliares extrahepática** (AVBEH), ésta se presentó aislada en 44 de ellos (93.6%), y en otros 3 niños se asoció a otras patologías (6.3%) como diabetes insípida en un caso, hemofilia en otro, y un tercer niño presentaba además agenesia del cuerpo calloso y linfoma. (Figura 7)(Tabla 12)

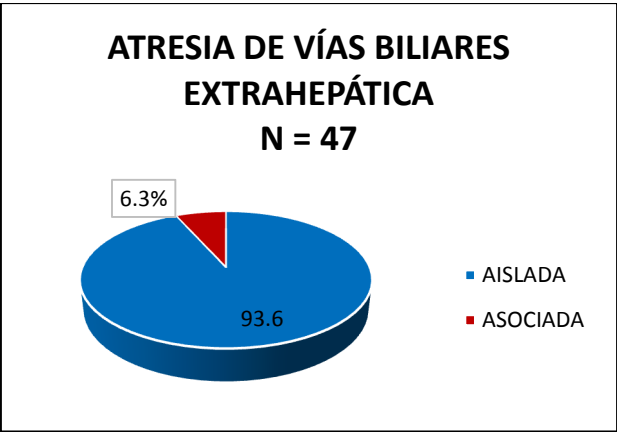


Figura 7: Atresia de vías biliares

AVBEH	N = 47	%
AISLADA	44	93.6
ASOCIADA	3	6.3

Tabla 12: Atresia de vías biliares

En los pacientes con **Síndrome de Alagille**, en 2 de ellos (28.57%) se asociaba a hipoplasia renal bilateral. El resto no tenían patologías asociadas (71.42%). (Figura 8) (Tabla 13)

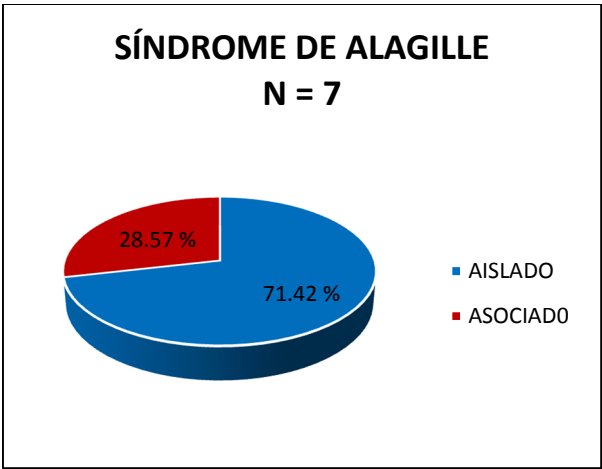


Figura 8: Síndrome de Alagille

S.ALAGILLE	N = 7	%
AISLADO	5	71.42
ASOCIADO	2	28.57

Tabla 13: Síndrome de Alagille

En los niños con **Colestasis Familiar Intrahepática** se observaron 5 casos con defecto de BESP3 (55.56%), en otros 2 pacientes se detectó defecto de BMR3 (22.22%), y los 2 restantes presentaron defecto de FIC1 (22.22%). (Figura 9)(Tabla 14).

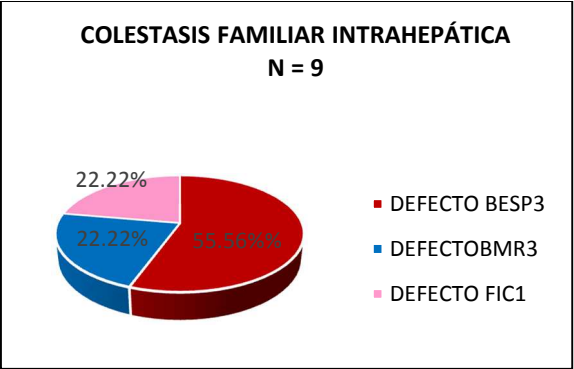


Figura 9: Colestasis familiar intrahepática

COLESTASIS	N = 9	%
DEFECTO BESP3	5	55.56
DEFECTO BMR3	2	22.22
DEFECTO FIC1	2	22.22

Tabla 14: Colestasis familiar intrahepática

En los casos de **Metabopatías** se encontraron pacientes con 6 tipos de patología:

- 1. Enfermedad del Jarabe de Arce: 6 niños (46.15%)
- 2. Déficit de Alfa-1-antitripsina: 2 niños (15.38%)
- 3. Fibrosis quística: 2 niños (15.38%)
- 4. Enfermedad de Wilson: un caso (7.6%)
- 5. Otros: Síndrome de Budd-Chiari y Hemocromatosis (15.38%)

(Figura 10) (Tabla 15)

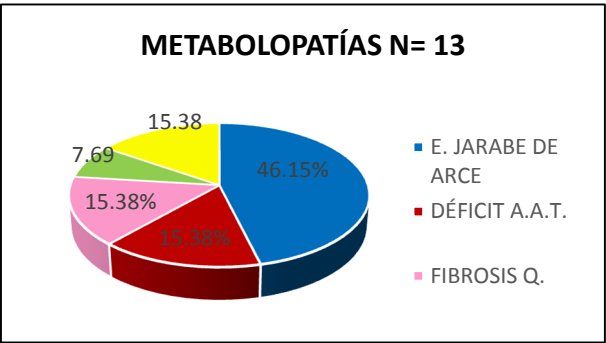


Figura 10: Metabopatías

ENFERMEDAD	N = 13	%
E. JARABE DE ARCE	6	46.15
D. ALFA ANTITRIPSINA	2	15.38
FIBROSIS QUÍSTICA	2	15.38
E. WILSON	1	7.69
OTROS	2	15.38

Tabla 15: Metabopatías

En el estudio se exploraron 6 receptores de trasplante por **Fallo Hepático Agudo**. De ellos, en 4 pacientes el antecedente era Hepatitis autoinmune (66.66%), en otro la causa fue una Hepatitis B (16.66%), y finalmente hubo 1 paciente en el que no pudo filiarse la causa del fracaso hepático (16.66%). (Figura 11) (Tabla 16)

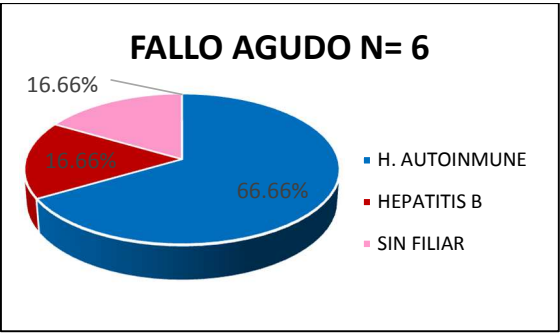


Figura 11: Fallo agudo

FALLO AGUDO	N = 6	%
HEP. AUTOINMUNE	4	66.66
HEPATITIS B	1	16.66
CAUSA SIN FILIAR	1	16.66

Tabla 16: Fallo agudo

En el grupo de pacientes con **Tumores** como patología de base, se encontraron 4 niños. En todos los casos explorados (100%), el tumor fue un Hepatoblastoma, no encontrando en la serie objeto del estudio Hepatocarcinomas o Hemangiomas. (Figura 12) (Tabla 17)

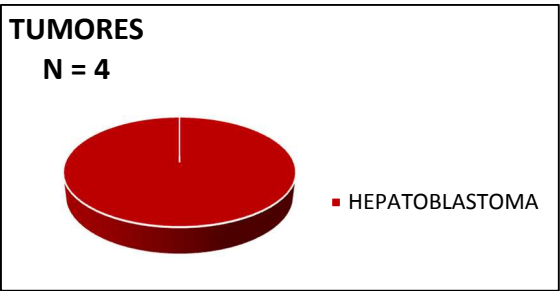


Figura 12: Tumores

TUMORES	N = 4	%
HEPATOBLASTOMA	4	100%

Tabla 17: Tumores

Por último, en el grupo de **Cirrosis idiopáticas**, se detectaron 2 pacientes con trasplante hepático motivado por esta patología de base. (2.3%)

4.2.1.2. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Tras el trasplante, los pacientes recibieron medicación inmunosupresora con corticoides, inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina o Tacrolimus) u otros fármacos como el Micofenolato de mofetilo o Basiliximab.

CORTICOIDES

En el momento de la exploración, 79 niños estaban en tratamiento con Corticoides (89.8%) y los 9 restantes (10.2 %) ya no los tomaban, pero sí lo habían hecho los 6 primeros meses tras el tratamiento quirúrgico. (Figura 13) (Tabla 18)

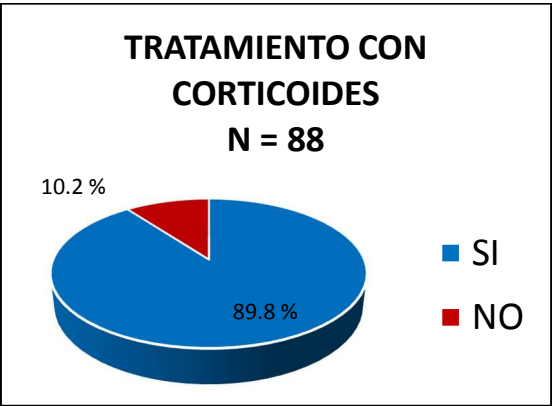


Figura 13: Tratamiento con corticoides

TRAT. CORTICOIDES	N = 88	%
SI	79	89.8
NO	9	10.2

Tabla 18: Tratamiento con corticoides

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

CICLOSPORINA

En el momento de la exploración, el **número de niños** que estaban en tratamiento con Ciclosporina era de 17, lo que supone un 19.3% del total de la muestra de estudio. Otros 71 niños (80.7%) no la tomaban. (Figura 14) (Tabla 19).

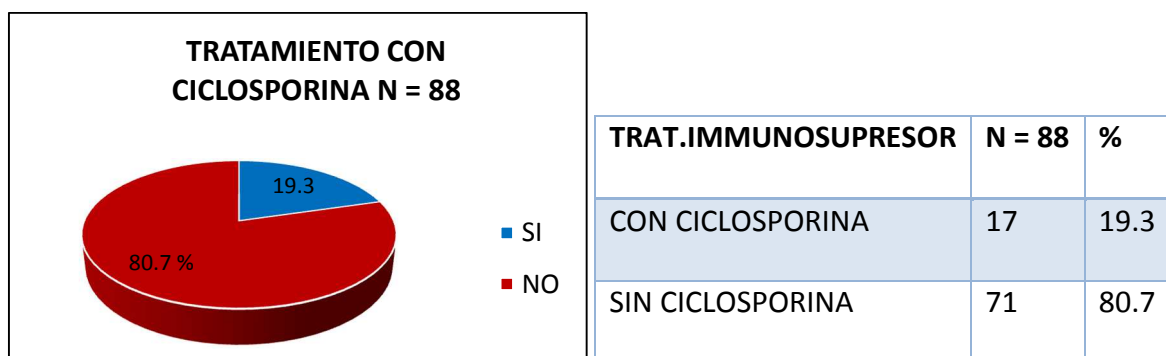


Figura 14: Tratamiento con ciclosporina

Tabla 19: Tratamiento con ciclosporina

Los niveles medios de Ciclosporina encontrados en los niños del estudio, osciló entre niveles séricos valle Co (niveles en sangre 15 minutos antes de la administración de la dosis siguiente) de 100 ng/ml y niveles terapéuticos máximos C2 de 450ng/ml.

Respecto a la **edad de los niños en tratamiento**, no había ningún paciente en el grupo de 0 a 5 años (0%), se encuentran 5 niños en el grupo de 6 a 10 años (29.4%), 9 en el grupo de 11 a 15 años (52.9%) , y por último otros 3 entre los mayores de 15 años (17.6%). (Figura 15) (Tabla 20).

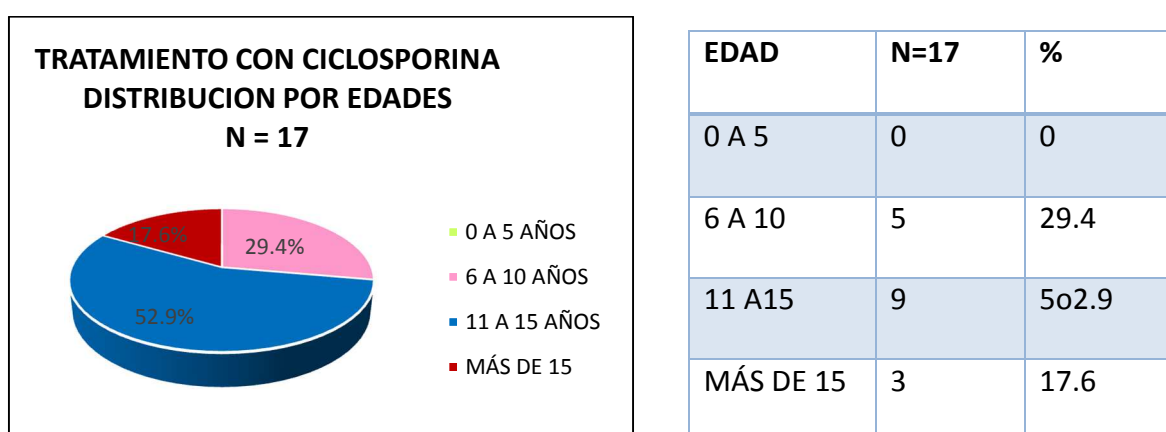


Figura 15: Tratamiento con ciclosporina. Edades

Tabla 20: Tratamiento con ciclosporina.Edades

Las **enfermedades de base** en los pacientes que estaban en tratamiento con Ciclosporina después del trasplante fueron AVBEH en 11 casos (64.7%), Síndrome de Alagille en 2 niños (11.7%), colestasis familiar en 2 de los receptores (11.7%), y metabolopatía y tumor, en un caso cada uno. (5.8%). (Figura 16) (Tabla 21).

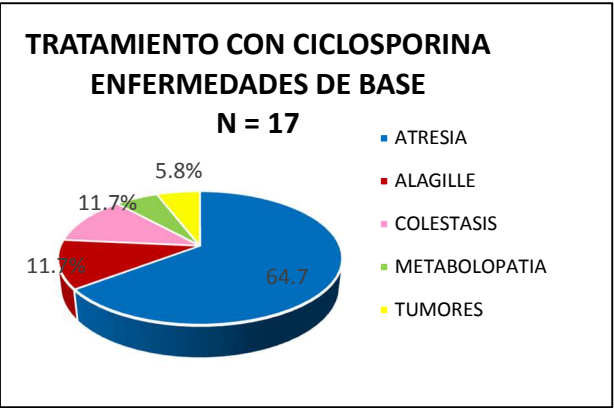


Figura 16: Ciclosporina. Enfermedad de base

ENFERMEDAD	N = 17	%
ATRESIA VÍAS BILIARES	11	64.7
S. ALAGILLE	2	11.7
COLESTASIS FAMILIAR	2	11.7
METABOLOPATÍAS	1	5.8
TUMORES	1	5.8

Tabla 21: Cicloporina. Enfermedad de base

TACROLIMUS

En el momento de la exploración, el **número de niños** que estaban en tratamiento con Tacrolimus era de 66, lo que supone un 75.0% del total de la muestra de estudio. Otros 20 niños seguían una pauta terapéutica con otro inmunosupresor (22.7%).

En 2 niños se había retirado el Tacrolimus: en un caso, un niño de 6 años que fue trasplantado por AVBEH, se retiró a los 36 meses, sin que fuera sustituido por otro inmunosupresor. A otro niño, diagnosticado posteriormente de linfoma, también le fue retirado. Estos 2 casos sin Tacrolimus suponen el 3.03%. (Figura 17) (Tabla 22).

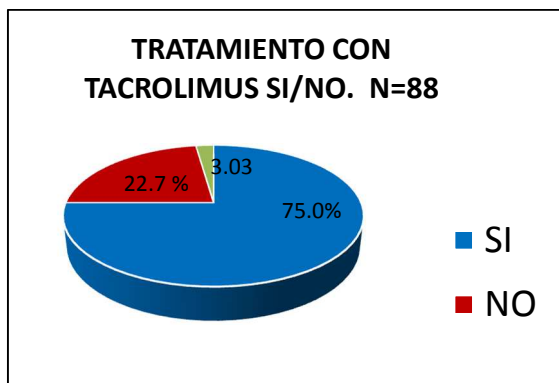


Figura 17: Tratamiento con Tacrolimus

TRAT. TACROLIMUS	N = 88	%
SI	66	75.0
NO	20	22.7
SE RETIRÓ	2	3.03

Tabla 22: Tratamiento con Tacrolimus

Los niveles medios de Tacrolimus oscilaron entre niveles séricos entre 5 -10 ng/ml en los niños que habían recibido el trasplante entre 6 meses y 1 año antes del presente estudio, y niveles menores de 5ng/ml en los pacientes en los que había transcurrido más de 1 año desde la recepción de trasplante.

Respecto a la **edad de los niños en tratamiento**, en el grupo de 0 a 5 años se administraba Tacrolimus a 22 pacientes (33.3%), en el grupo de 6 a 10 años se encontraban 17 niños (25.7%), 16 receptores tenían esta pauta terapéutica (24.2%) en el grupo de 11 a 15 años, y por último, 11 pacientes eran mayores de 15 años (16.6%). (Figura 18) (Tabla 23).

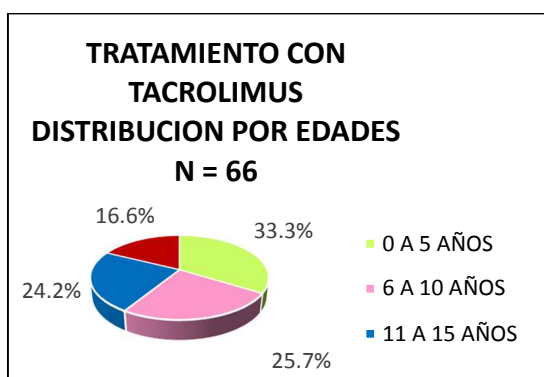


Figura 18: Tratamiento con Tacrolimus.Edades

EDAD	N = 66	%
0 A 5	22	33.3
6 A 10	17	25.7
11 A15	16	24.2
MÁS DE 15	11	16.6

Tabla 23: Tratamiento con Tacrolimus

Las enfermedades de base en los pacientes que estaban en tratamiento con Tacrolimus después del trasplante fueron AVBEH en 32 casos (48.4%), Síndrome de Alagille en 6 niños (9.09%), colestasis familiar en 7 de los receptores (10.6%), metabolopatía en 12 casos (18.1%), fallo hepático agudo en 6 niños (9.09%), y tumor hepático en 3 pacientes (4.5%). (Figura 19) (Tabla 24).

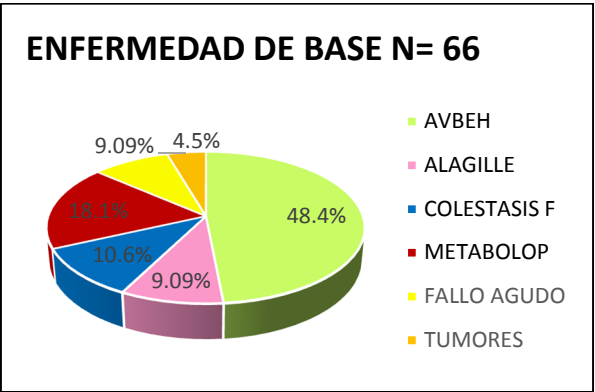


Figura 19: Tacrolimus. Enfermedad de base

ENFERMEDAD	N = 66	%
ATRESIA VÍAS BILIARES	32	48.4
S. ALAGILLE	6	9.09
COLESTASIS FAMILIAR	7	10.6
METABOLOPATÍAS	12	18.1
FALLO AGUDO	6	9.09
TUMORES	3	4.5

Tabla 24: Tacrolimus. Enfermedad de base

CONVERSIÓN ENTRE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

En determinadas ocasiones, los inmunosupresores que constituían la primera opción terapéutica en un paciente, deben ser sustituidos por otro, debido a los efectos secundarios negativos de mayor o menor intensidad que producen en el receptor.

CONVERSIÓN DE CICLOSPORINA A TACROLIMUS

En la muestra de estudio, el **número de casos** en los que se produjo una conversión de Ciclosporina a Tacrolimus fue 11, lo que supone un 39.2 % del número total de receptores (28) a los que se había suministrado este inmunosupresor tras el trasplante hepático. (Figura 20) (Tabla 25).

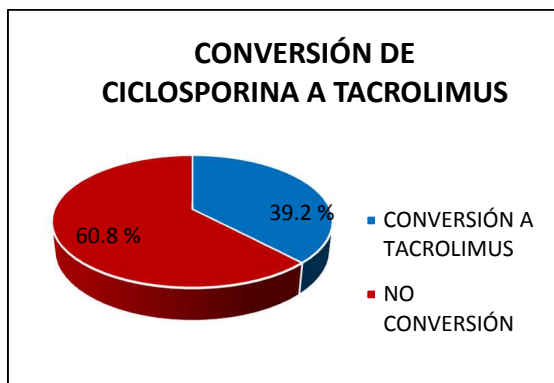


Figura 20: Conversión Ciclosporina a Tacrolimus

CONVERSIÓN DE CICLOSPORINA A TACROLIMUS	N=28	%
SI	11	39.2
NO	17	60.8

Tabla 25: Conversión Ciclosporina a Tacrolimus

Los **rangos de edad** entre los receptores de trasplante en los que realizó la conversión de Ciclosporina a Tacrolimus fueron los siguientes: ningún niño de 0 a 5 años (0%), 4 pacientes en el grupo de 6 a 10 años (36.36%), otros 3 en el grupo de 11 a 15 años (27.27%), y 4 pacientes en el grupo de niños mayores de 15 años (36.36%). (Figura 21) (Tabla 26).

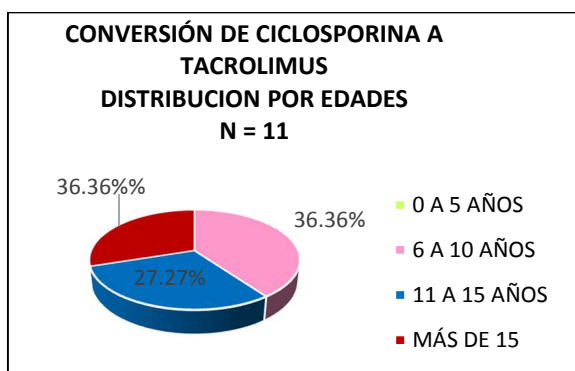


Figura 21: Conversión a Tacrolimus. Edades.

EDAD	N = 11	%
0 A 5	0	0
6 A 10	4	36.36
11 A 15	3	27.27
MÁS DE 15	4	36.36

Tabla 26: Conversión a Tacrolimus. Edades

En cuanto a los **efectos secundarios negativos que produjeron la conversión** de Ciclosporina a Tacrolimus, el número de casos afectados fue 11. De ellos, en 5 niños el cambio se produce por la aparición de hiperplasia gingival (45.45%), en un caso fue debido a hipertrichosis (9.09%), en 3 pacientes estaban presentes hiperplasia e hipertrichosis (27.27%), en otro paciente se detectó un fracaso renal (9.09%), y en otro caso se debió a una elevación de las transaminasas (9.09%). (Figura 22) (Tabla 27).

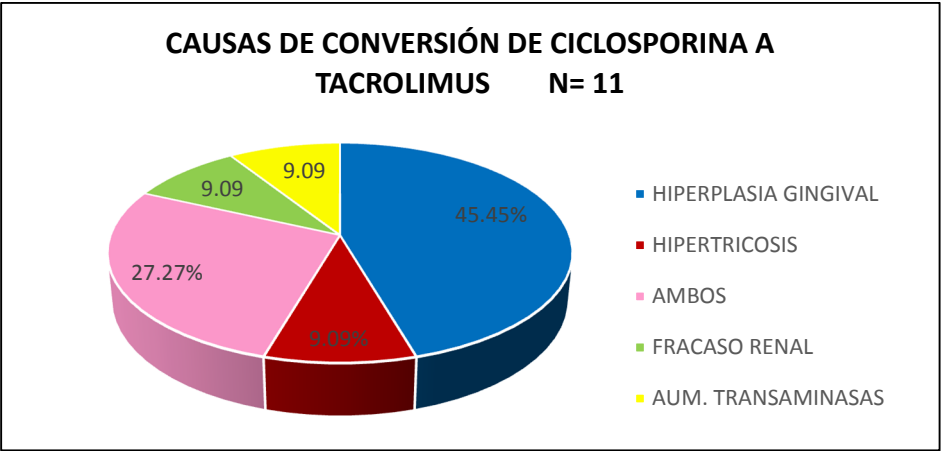


Figura 22: Conversión de Ciclosporina a Tacrolimus

CAUSA	N = 11	%
HIPERPLASIA GINGIVAL	5	45.45
HIPERTRICOSIS	1	9.09
AMBOS	3	27.27
FALLO RENAL	1	9.09
AUM. TRANSAMINASAS	1	9-09

Tabla 27: Conversión Ciclosporina a Tacrolimus. Causas

Las **patologías de base** en los casos de conversión de Ciclosporina a Tacrolimus fueron AVBEH en 6 casos (54.54%), existiendo en otro paciente la asociación de AVBEH con hemofilia (9.09%), otros 3 presentaban metabolopatías (27.27%), y en otro niño se produjo un fallo hepático agudo por Hepatitis B (9.09). (Figura 23) (Tabla 28).

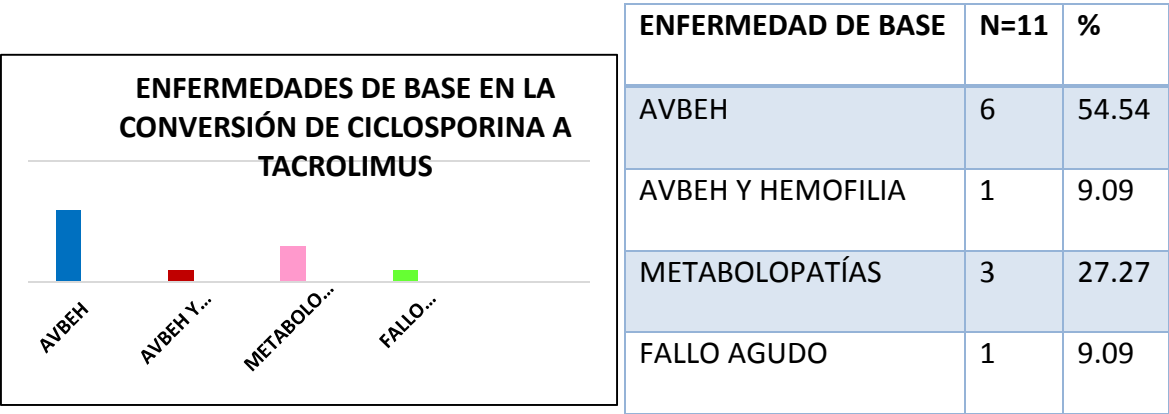


Figura 23: Conversión a Tacrolimus. Enf.de base

Tabla 28: Conversión a Tacrolimus. Enf.de base

CONVERSIÓN DE TACROLIMUS A CICLOSPORINA

El **número de casos** en los que se produjo una conversión de Tacrolimus a Ciclosporina fue 9, lo que supone un 12.0 % del número total de receptores (75) a los que se había suministrado este inmunosupresor tras el trasplante hepático. En los otros 66 niños, se mantuvo el Tacrolimus como inmunosupresor (88.0%). (Figura 24) (Tabla 29).

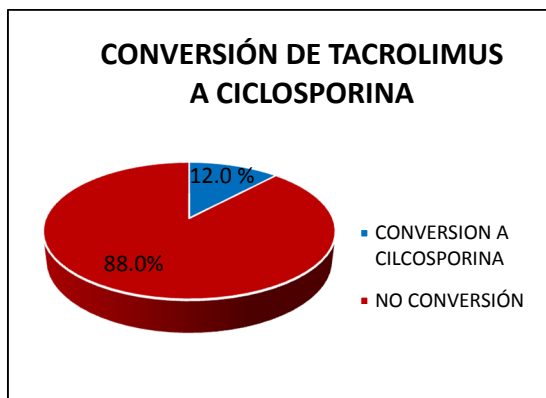


Figura 24: Conversión de Tacrolimus a Ciclosporina

CONVERSIÓN DE TACROLIMUS A CICLOSPORINA	N = 75	%
SI	9	12.0
NO	66	88.0

Tabla 29: Conversión de Tacrolimus a Ciclosporina

Los **rangos de edad** entre los receptores de trasplante en los que realizó la conversión de Tacrolimus a Ciclosporina fueron los siguientes: 3 niños de 0 a 5 años (33.3%), 4 pacientes en el grupo de 6 a 10 años (44.4%), otros 2 en el grupo de 11 a 15 años (22.2%), y ningún paciente en el grupo de niños mayores de 15 años (0 %). (Figura 25) y (Tabla 30).

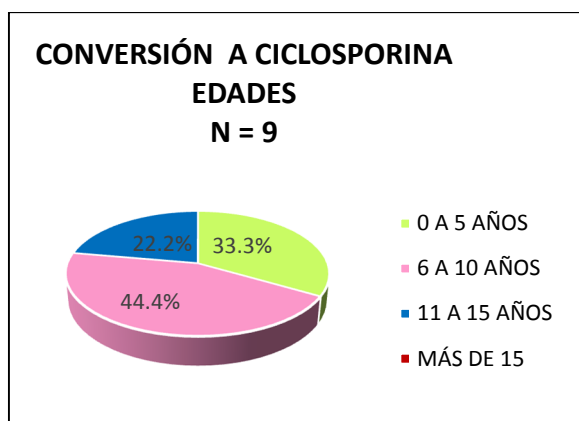


Figura 25: Conversión a Ciclosporina. Edades

EDAD	N = 9	%
0 A 5	3	33.3
6 A 10	4	44.4
11 A 15	2	22.2
MÁS DE 15	0	0

Tabla 30: Conversión a Ciclosporina.Edades

En cuanto a los **efectos secundarios negativos que produjeron la conversión** de Tacrolimus a Ciclosporina, en los nueve casos referenciados el cambio se produjo debido a la aparición de alergias alimentarias (100%). (Figura26) (Tabla 31).



Figura 26: Conversión a Ciclosporina. Causas

CAUSA	N=9	%
ALERGIA ALIMENTARIA	9	100

Tabla 31: Conversión a Ciclosporina.Causas

Las patologías de base que estaban presentes en los casos de conversión de Tacrolimus a Ciclosporina fueron AVBEH en 6 casos (66.6%), existiendo en otro paciente la asociación de Síndrome de Alagille con riñones hipoplásicos (11.1%), otro niño presentaba un tumor (11.1%), y en otro la la enfermedad de base presente era fallo hepático (11.1%). (Figura 27) (Tabla 32).

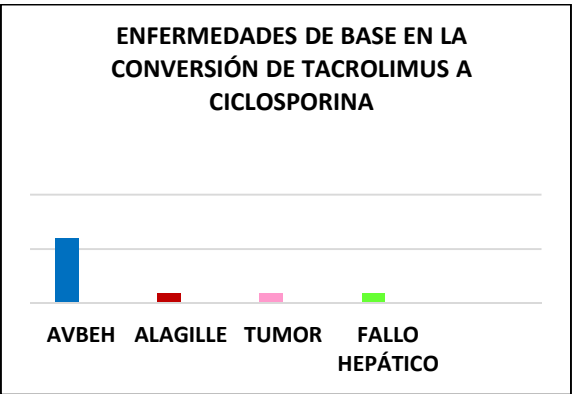


Figura 27: Conversión a Ciclosporina. Enf.de base

ENFERMEDAD DE BASE	N=9	%
AVBEH	6	66.6
ALAGILLE E HIPOPLASIA R.	1	11.1
TUMOR	1	11.1
FALLO HEPÁTICO	1	11.1

Tabla 32: Conversión a Ciclosporina.Enf.de base

OTROS INMUNOSUPRESORES

Las opciones terapéuticas incluyeron otros inmunosupresores. En el presente estudio, 11 niños, del total de los 88 explorados, tomaban Micofenolato mofetilo (12.5%) (Fig 28) (Tabla 33) en el momento de la exploración, a 3 pacientes se les suministró Azatioprina (3.41%) (Fig 29) (Tabla 34) y otros 3 incluían Basiliximab como inmunosupresor (3.41%) (Fig 30) (Tabla 35).

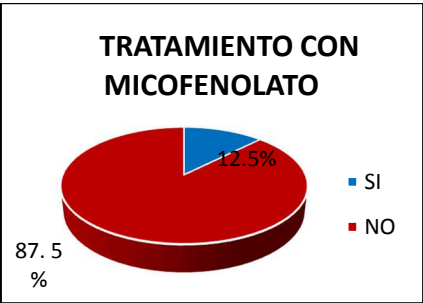


Figura 28: Tratamiento con Micofenolato

TRAT. MICOFENOLATO	N = 88	%
SI LO TOMABAN	11	12.5
NO LO TOMABAN	77	87.5

Tabla 33: Tratamiento con Micofenolato



Figura 29: Tratamiento con Azatioprina

	N = 88	%
SI LO TOMABAN	3	3.41
NO LO TOMABAN	85	96.59

Tabla 34: Tratamiento con Azatioprina

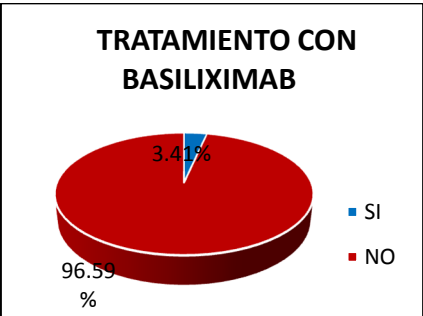


Figura 30: Tratamiento con Basiliximab

TRAT. BASILIXIMAB	N = 88	%
SI LO TOMABAN	3	3.41
NO LO TOMABAN	85	96.59

Tabla 35: Tratamiento con Basiliximab

MICOFENOLATO MOFETILO

De los 11 pacientes a los que se administró Micofenolato mofetilo, a 10 de ellos se les trataba también con corticoides (90.9%), y 9 tenían asociado Tacrolimus como inmunosupresor (81.8%). En ningún caso se asoció a Ciclosporina.(Figura 31) (Tabla 36).

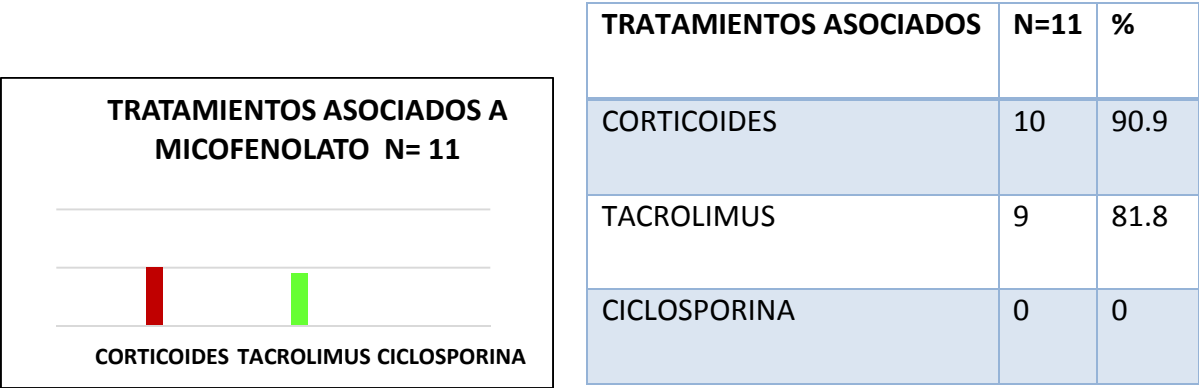


Figura 31: Tratamientos asociados a Micofenolato

Tabla 36: Tratamientos asociados a Micofenolato

AZATIOPRINA

De los 3 pacientes a los que se administró Azatioprina, todos tomaban corticoides. (100%) y Ciclosporina (100%). Ninguno seguía tratamiento con Tacrolimus (0%) (Figura 32) (Tabla 37).

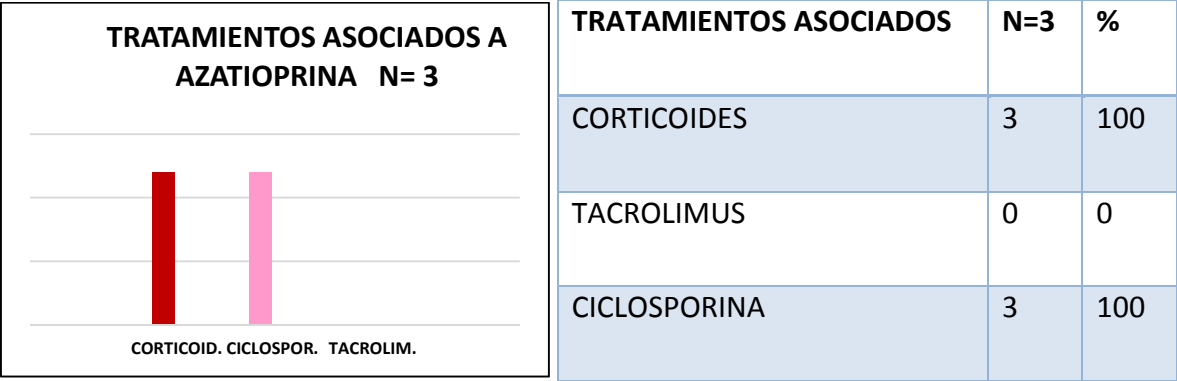


Figura 32: Tratamientos asociados a Azatioprina

Tabla 37: Tratamientos asociados a Azatioprina

BASILIXIMAB

De los 3 pacientes a los que se administró Basiliximab, todos estaban en tratamiento con corticoides (100%) y Tacrolimus (100%). Ninguno tomaba Ciclosporina (0%) (Figura 33) (Tabla 38).

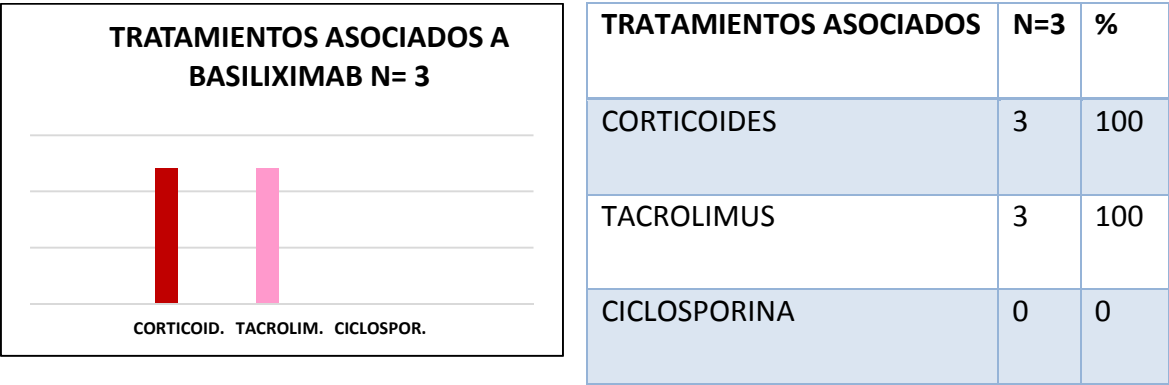


Figura 33: Tratamientos asociados a Basiliximab

Tabla 38: Tratamientos asociados a Basiliximab

4.2.1.3. TRATAMIENTOS ASOCIADOS

ANTIMICROBIANOS

En el momento de la exploración, 84 niños se encontraban en tratamiento con antimicrobianos (95.4%). Sólo 4 pacientes no recibían ninguna terapia preventiva contra posibles infecciones oportunistas (4.5%) (Figura 34) (Tabla 39).

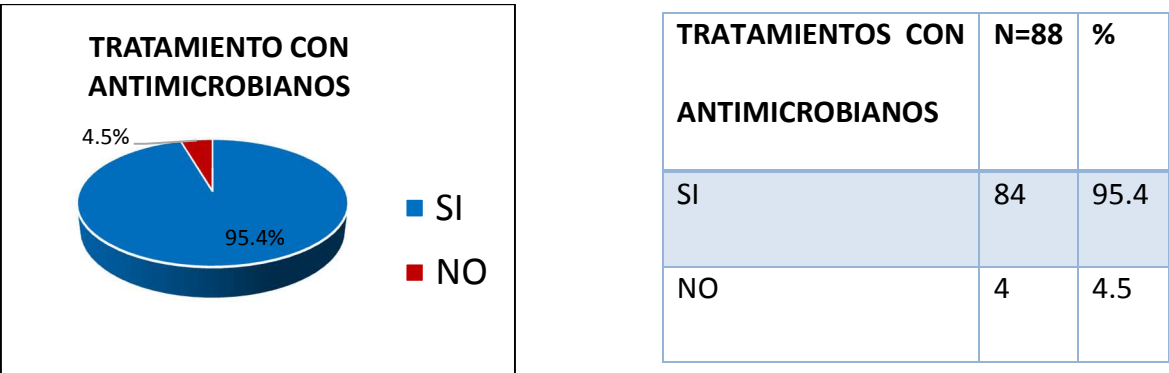


Figura 34: Tratamientos con antimicrobianos

Tabla 39: Tratamiento con antimicrobianos

Respecto al **tipo de antimicrobianos** administrados, 60 de ellos estaban en tratamiento con antibióticos (68.18%), a otros 21 niños además del antibiótico se les pautó terapia con Aciclovir ((23.86%), y otros 3 tenían asociado además un antifúngico ((3.40%). Otros 4 niños no tenían ninguna prescripción (4.56%) (Figura 35) (Tabla 40).

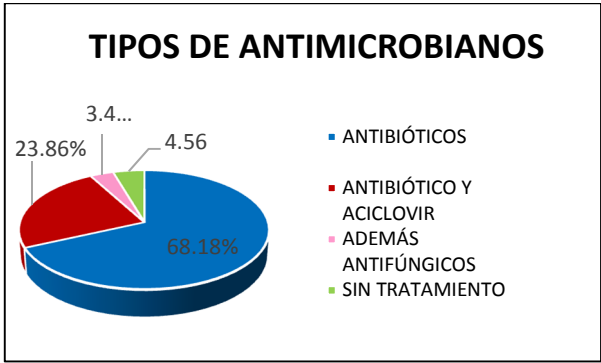


Figura 35: Tipos de antimicrobianos

ANTIMICROBIANO	N=88	%
ANTIBIÓTICO ÚNICAMENTE	60	68.18
ANTIBIÓTICO + ACICLOVIR	21	23.86
ANTIBIÓTICO+ ACICLOVIR +ANTIFÚNGICO	3	3.40
NINGÚN ANTIMICROBIANO	4	4.56

Tabla 40: Tipos de antimicrobianos

4.2.1.4. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL TRASPLANTE

Se valoró el tiempo transcurrido desde el trasplante, estableciendo 4 grupos y encontrando los siguientes resultados: (Figura 36) (Tabla 41).

- Entre 6 meses y 2 años: 23 niños (26.13%). (La dosis de corticoide aún es alta. Posibles retrasplantes)
- Entre 2.1 y 5 años: 26 niños (29.54%). (Tratamientos consolidados)
- Entre 5.1 y 10 años: 22 niños (25%).
- Más de 10 años: 17 niños (19.31%).(Algunos tratamientos con Ciclosporina)

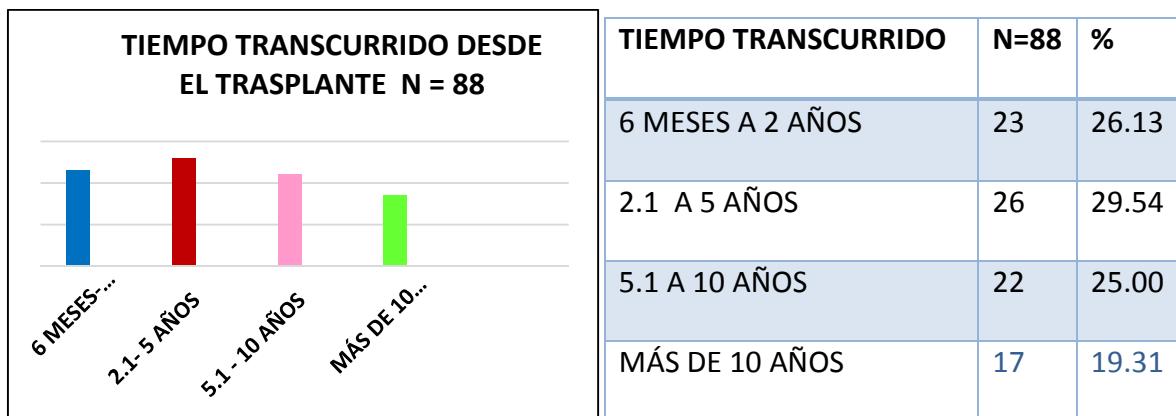


Figura 36: Tiempo transcurrido desde el trasplante

Tabla 41: Tiempo transcurrido desde el trasplante

4.2.1.5. NECESIDAD DE RETRASPLANTE

De los 88 niños explorados en este estudio, 9 de ellos precisaron un nuevo trasplante, lo que representa un 10.22% del total de la muestra. Las enfermedades de base en estos pacientes fueron AVBEH con fallo hepático agudo en 5 casos (55.55%), colestasis familiar en 2 niños (22.22%), cirrosis biliar en otro receptor (11.11%) y metabolopatía en otro caso (11.11%). (Figura 17) (Tabla 42).

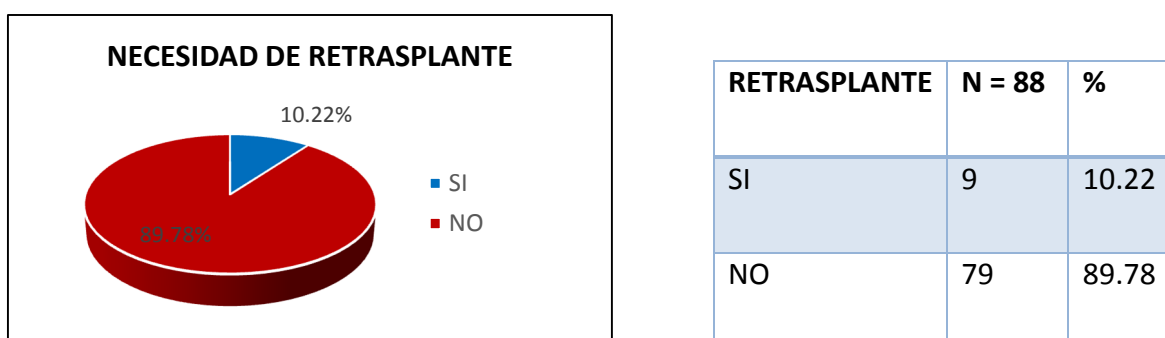


Figura 37: Necesidad de retrasplante

Tabla 42: Necesidad de retrasplante

4.1.2. HISTORIA ODONTOLÓGICA.

4.1.2.1. CUESTIONARIO DE SALUD ORAL

A la pregunta **¿Acude el niño regularmente al dentista?**, en 68 casos la respuesta fue sí, (77.3%), y en 20 fue no (22.7%). La pregunta siempre se respondió. (Fig.38) (Tabla 43).

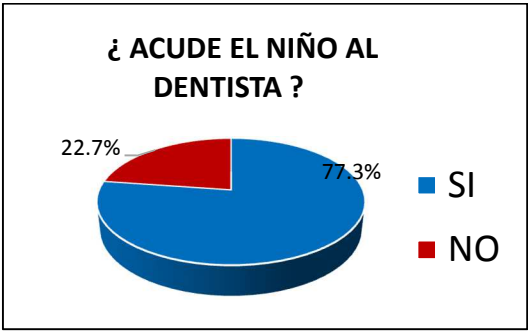


Figura 38: ¿Acude el niño al dentista?

ACUDE AL DENTISTA	N = 88	%
SI	68	77.3
NO	20	22.7

Tabla 43: ¿Acude l niño al dentista?

Cuando se preguntó **¿Cuándo fue la última vez que el niño acudió al dentista?**, en 14 casos la respuesta fue entre 0 y 6meses (15.9%), en 23 niños entre 7 y 12 meses (26.1%), otros 22 contestaron entre 13 y 24 meses (25.0%), y 9 que hacía más de 24 meses (10.2%). En 20 casos, nunca habían ido al dentista (22.7%). (Figura 39) (Tabla 44).

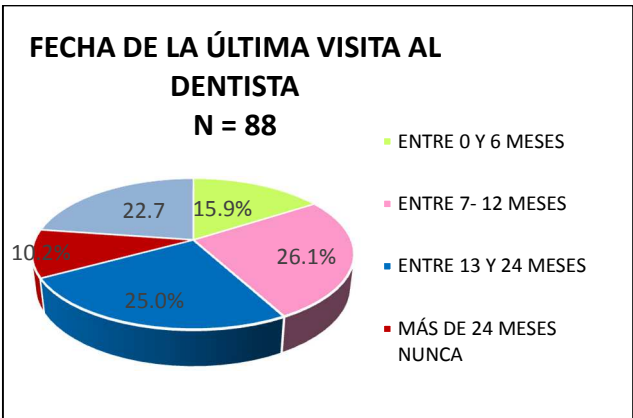


Figura 39: Fecha de la última visita

FECHA ÚLTIMA VISITA	N = 88	%
ENTRE 0 Y 6 MESES	14	15.9
ENTRE 7 -12 MESES	23	26.1
ENTRE 13-24 MESES	22	25.0
MÁS DE 24 MESES	9	10.2
NUNCA	20	22.7

Tabla 44: Fecha de la última visita

En la pregunta **¿Cuál fue el motivo de la consulta?**, en 41 casos la respuesta fue revisión (60.29%), en 9 niños fue por caries (13.23%), otros 12 acudieron por dolor (17.64%), en 5 era por ortodoncia (7.35%), y un caso contestó “otro motivo” (1.47%). En todos los cuestionarios se obtuvo respuesta.(Figura 40) (Tabla 45).

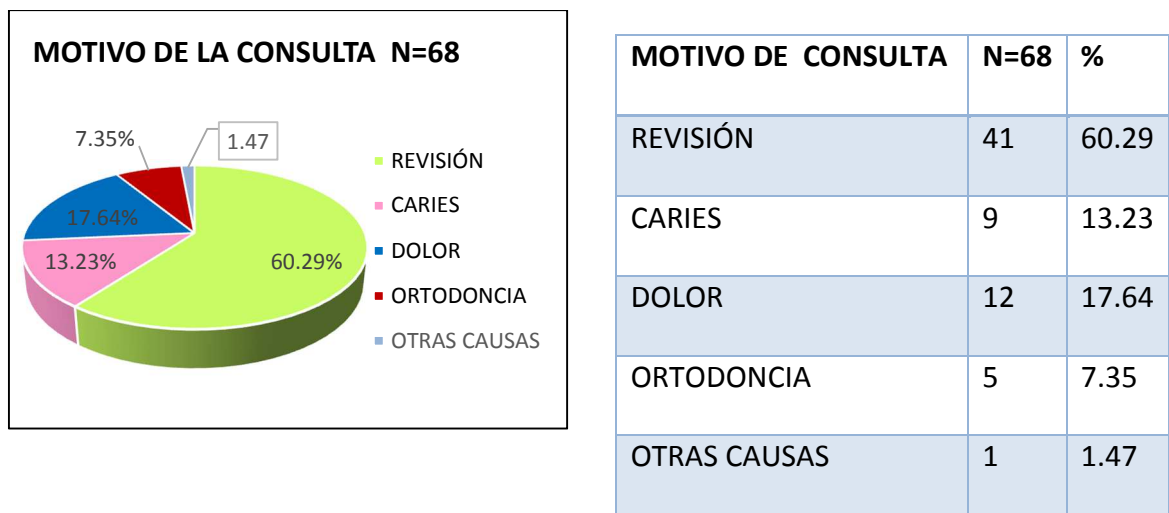


Figura 40: Motivo de la consulta

Tabla 45: Motivo de la consulta

Cuando se preguntó **¿Con qué frecuencia se cepilla el niño los dientes?**, en 19 casos la respuesta fue nunca (21.6%), 36 niños dijeron que se cepillaban una vez al día (40.9%), otros 21 lo hacían 2 veces al día (23.9%), y 12 se lavaban 3 veces al día (13.6%). En todos los cuestionarios le pregunta obtuvo respuesta. (Figura 41) (Tabla 46).

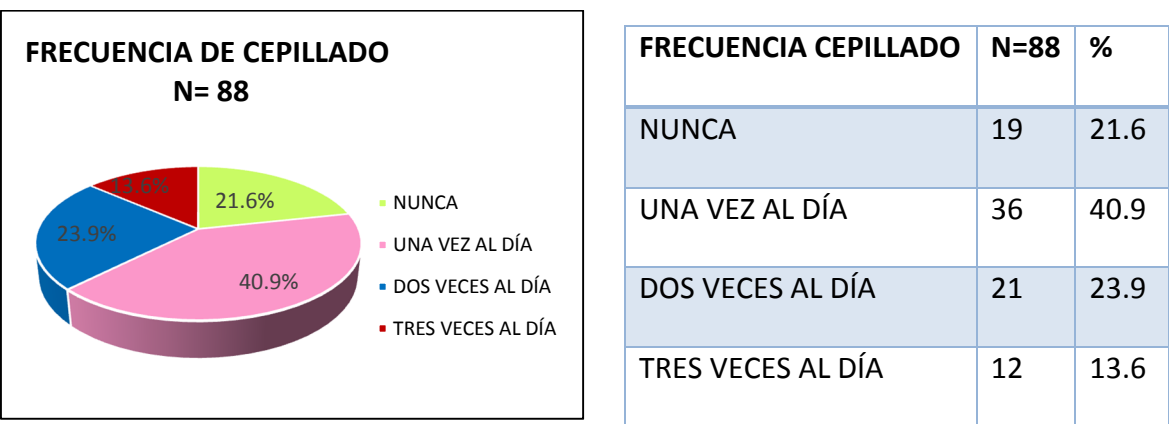
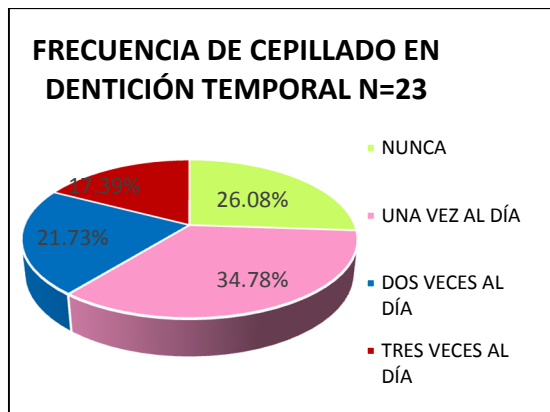


Figura 41: Frecuencia de cepillado

Tabla 46: Frecuencia de cepillado

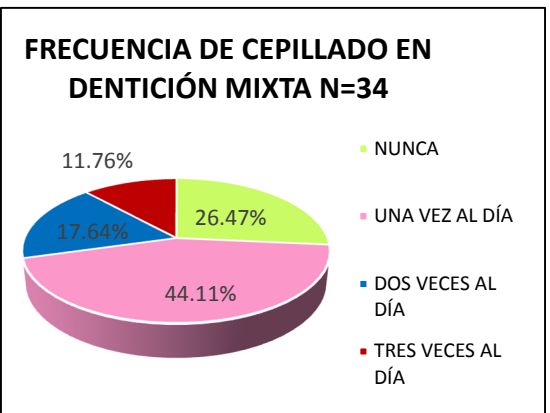
Los datos obtenidos en **Dentición temporal** fueron los siguientes: de una muestra de 23 niños, 6 de ellos no se cepillaban nunca (26.08%), 8 lo hacían 1 vez al día (34.78%), otros 5 se lavaban 2 veces al día (21.73%) y en 4 casos se cepillaban 3 veces al día (17.39%). En todos los cuestionarios se obtuvo respuesta. (Figura 42) (Tabla 47).



FRECUENCIA CEPILLADO EN DENTICIÓN TEMPORAL	N = 23	%
NUNCA	6	26.08
UNA VEZ AL DÍA	8	34.78
DOS VECES AL DÍA	5	21.73
TRES VECES AL DÍA	4	17.39

Figura 42: Frecuencia de cepillado en d.temporales **Tabla 47:** Frecuencia de cepillado en d. temporal

En **Dentición mixta**, de una muestra de 34 niños, 9 de ellos no se cepillaban nunca (26.47%), 15 lo hacían 1 vez al día (44.11%), otros 6 tenían una frecuencia de cepillado de 2 veces al día (17.64%) y por último, 4 niños se lavaban los dientes 3 veces al día (11.76%). (Figura 43) (Tabla 48).



FRECUENCIA CEPILLADO EN DENTICIÓN MIXTA	N = 34	%
NUNCA	9	26.47
UNA VEZ AL DÍA	15	44.11
DOS VECES AL DÍA	6	17.64
TRES VECES AL DÍA	4	11.76

Figura 43: Frecuencia de cepillado en d.mixta **Tabla 48:** Frecuencia de cepillado en d. mixta

Por último, en **Dentición permanente**, de una muestra de 31 pacientes, 5 no se cepillaban nunca (16.13%), otros 12 lo hacían 1 vez al día (38.70%), otros 8 niños se lavaban los dientes 2 veces al día (25.80%) y 6 lo hacían 3 veces al día (19.35%).

(Figura 44) (Tabla 49).

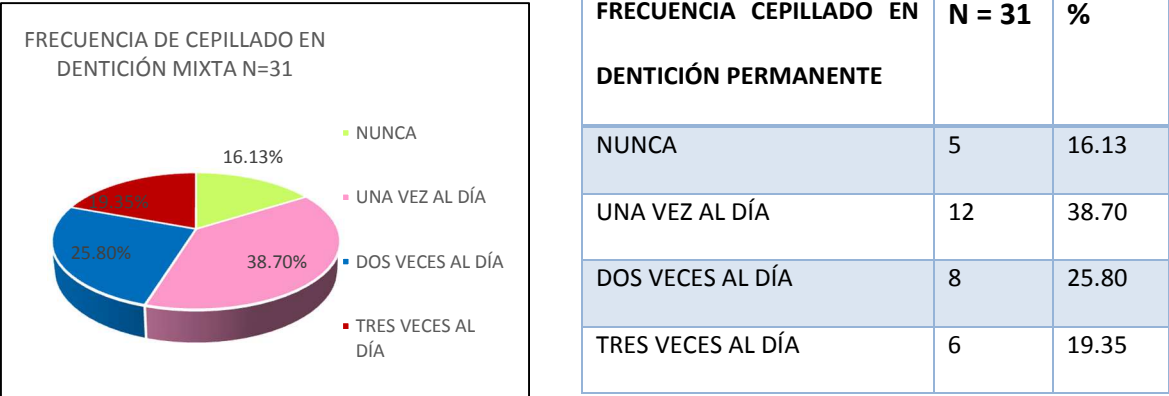


Figura 44: Frecuencia de cepillado en d.permanente **Tabla 49:** Frecuencia de cepillado d. permanente

Se comparó la frecuencia de cepillado en las tres denticiones, y se observó que predominaba el cepillado una vez al día en todas las denticiones. (Figura 45).

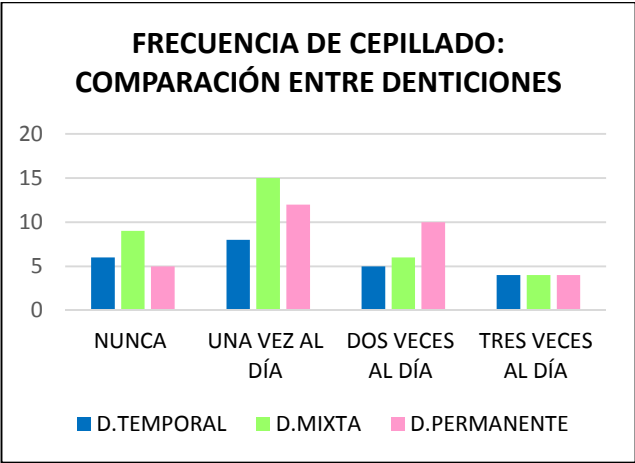


Figura 45: Frecuencia de cepillado: comparación entre denticiones

Cuando se formuló la pregunta **¿Utiliza el niño dentífricos con flúor?**, en 70 niños, la respuesta fue sí (79.55%), y en 18 fue no (19.4%). Todas las preguntas obtuvieron respuesta. (Figura 46) (Tabla 50).

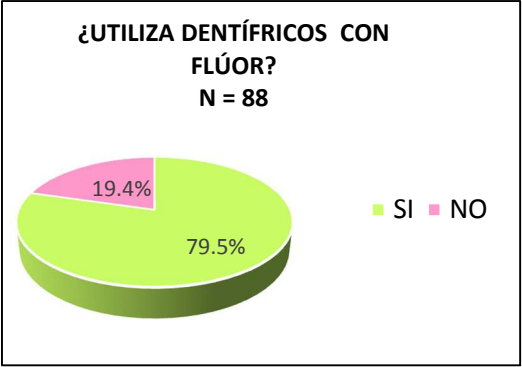


Figura 46: ¿Utiliza dentífrico con flúor?

USA DENTÍFRICOS CON FLUOR	N= 88	%
SI	70	79.5
NO	18	19.4

Tabla 50: ¿Utiliza dentífricos con Flúor?

A la pregunta **¿Utiliza el niño colutorio con Flúor?**, la respuesta fue sí en 23 niños (26.1%), y otros 49 contestaron que no (55.7%). En 16 casos se contestó que usaban otro enjuague (18.2%). (Figura 47) (Tabla 51).

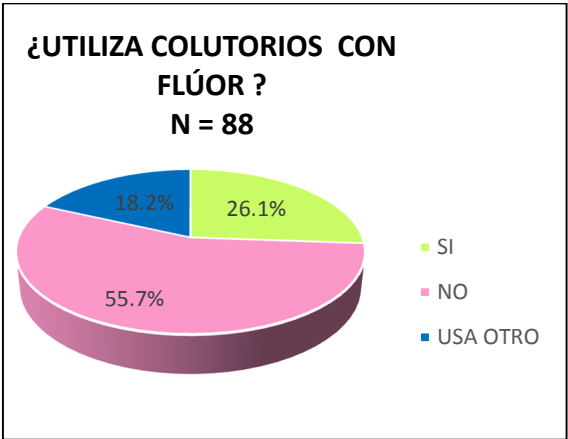


Figura 47: ¿Utiliza colutorios con flúor?

USA COLUTORIO CON FLUOR	N= 88	%
SI	23	26.1
NO	49	55.7
USA OTRO	16	18.2

Tabla 51: ¿Utiliza colutorios con Flúor?

Además, el cuestionario preguntaba **si utilizaban otro colutorio**, y la respuesta fue sí en 16 niños (18.2%), mientras que otros 72 pacientes no utilizaban ninguno o bien usaban flúor (como se ha visto antes) lo que representa un 81.81%. (Figura 48) (Tabla 52). El colutorio utilizado fue clorhexidina en el 100% de los casos que respondieron que sí. (Figura 49)

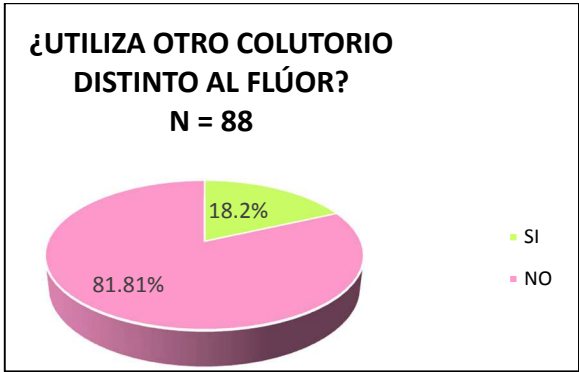


Figura 48: ¿Utiliza otro colutorio?

USA OTRO COLUTORIO DISTINTO AL FLÚOR	N= 88	%
SI	16	18.2
NO	72	81.81

Tabla 52: ¿Utiliza otro colutorio?

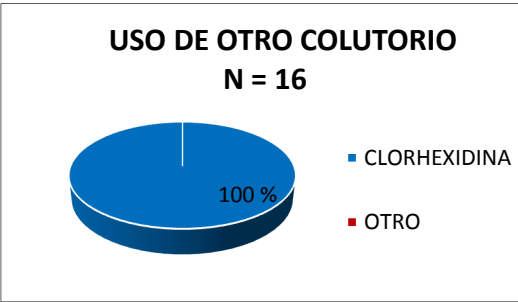


Figura 49: Uso de otro colutorio

La última pregunta del cuestionario se refería a la **posible existencia de hábitos deletéreos**, encontrándose los siguientes resultados: 5 niños con edades comprendidas entre 1 y 4 años usaban chupete y además tomaban biberón (5.68%), 3 niños tenían succión digital (3.40%), 7 niños respiraban con la boca abierta (7.95%), 2 niños se mordían las uñas (2.27%), y ningún niño rechinaba los dientes. En 14 cuestionarios, la pregunta no obtuvo respuesta. (Figura 50) (Tabla 53).

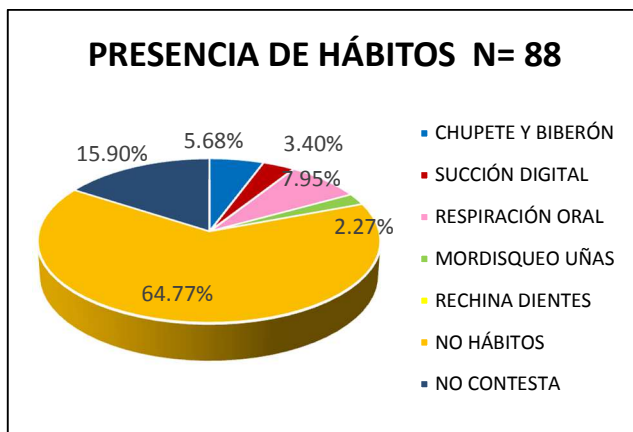


Figura 50: Presencia de hábitos

PRESENCIA DE HÁBITOS	N = 88	%
CHUPETE Y BIBERÓN	5	5.68
SUCCIÓN DIGITAL	3	3.40
RESPIRACIÓN ORAL	7	7.95
MORDISQUEO UÑAS	2	2.27
RECHINA DIENTES	0	0
NO TIENE HÁBITOS	57	64.77
NO CONTESTA/NO SABE	14	15.90

Tabla 53: Presencia de hábitos

4.1.2.2. EXPLORACIÓN BUCODENTAL

ÍNDICE DE CARIES

ÍNDICE CAOD: Un total de 68 pacientes tenían algún diente permanente en boca. Los resultados fueron los siguientes: (Figura 51) (Tabla 54).

1. Índice CAOD muy bajo: 36 niños (52.9%)
2. Índice CAOD bajo: 9 niños (13.2%)
3. Índice CAOD moderado: 5 niños (7.4%)
4. Índice CAOD alto: 11 niños (16.2%)
5. Índice CAOD muy alto: 7 niños (10.3%)

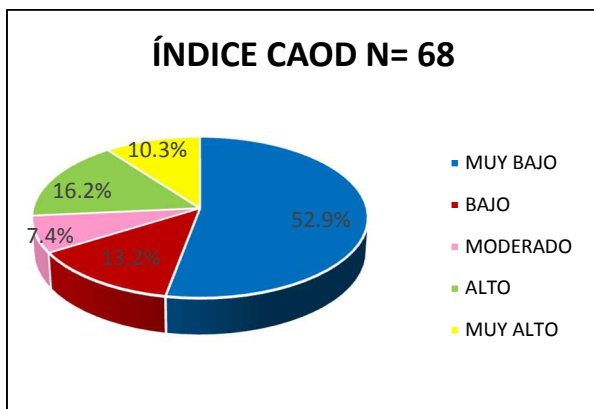


Figura 51: Índice CAOD

ÍNDICE CAOD	N = 68	%
MUY BAJO	36	52.9
BAJO	9	13.2
MODERADO	5	7.4
ALTO	11	16.2
MUY ALTO	7	10.3

Tabla 54: Índice CAOD

ÍNDICE cod: Un total de 56 niños, se encontraban en el momento de la exploración, en dentición temporal o mixta. Los resultados fueron: (Figura 52) (Tabla 55).

1. Índice cod muy bajo: 44 niños (78.6%)
2. Índice cod bajo: 2 niños (3.6%)
3. Índice cod moderado: 1 niño (1.8%)
4. Índice cod alto: 5 niños (8.9%)
5. Índice cod muy alto: 4 niños (7.9%)

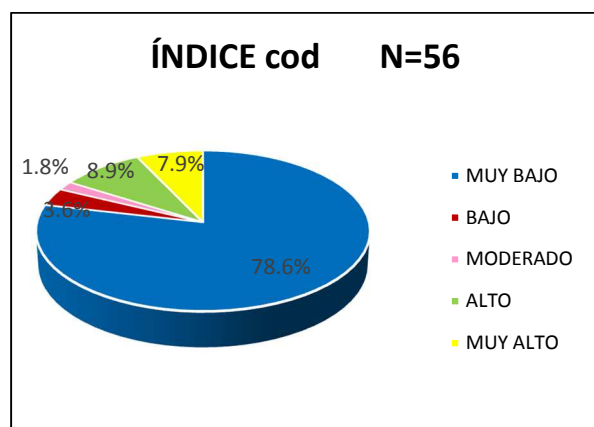


Figura 52: Índice cod

ÍNDICE cod	N = 56	%
MUY BAJO	44	78.6
BAJO	2	3.6
MODERADO	1	1.8
ALTO	5	8.9
MUY ALTO	4	7.9

Tabla 55: Índice cod

ÍNDICE DE PLACA

Los valores que se obtuvieron en la exploración de los 88 niños fueron:

- 1 Índice de placa bueno: 53 niños (60.2%)
- 2 Índice de placa moderado: 29 niños (33.0%)
- 3 Índice de placa malo: 6 niños (6.8%)

(Figura 53) (Tabla 56).

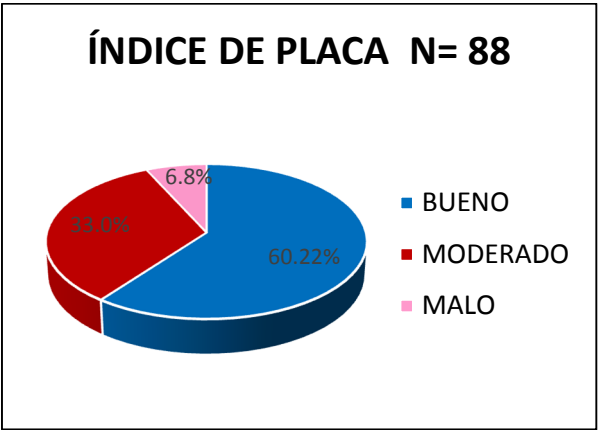


Figura 53: Índice de placa

ÍNDICE DE PLACA	N = 88	%
BUENO	53	60.2
MODERADO	29	33.0
MALO	6	6.8

Tabla 56: Índice de placa

ÍNDICE DE GINGIVITIS

Los resultados obtenidos en la exploración de los 88 niños con trasplante fueron:

(Figura 54) (Tabla 57).

- 1. Encía sana: 41 niños (46.6%)
- 2. Inflamación leve: 24 niños (27.3%)
- 3. Inflamación moderada: 16 niños (18.2%)
- 4. Inflamación severa: 7 niños (8.0%)

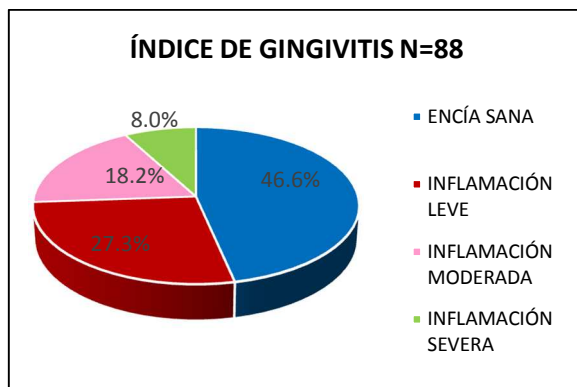


Figura 54: Índice de gingivitis

ÍNDICE DE GINGIVITIS	N = 88	%
ENCÍA SANA	41	46.6
INFLAMACIÓN LEVE	24	27.3
INFLAMACIÓN MODERADA	16	18.2
INFLAMACIÓN SEVERA	7	8.0

Tabla 57: Índice de gingivitis

ÍNDICE DE DEFECTOS DE DESARROLLO DEL ESMALTE

Los resultados de la exploración de los 88 niños fueron (Figura 55) (Tabla 58).

1. Esmalte normal: 44 niños (50.00%)
2. Esmalte con coloración blanca / beige: 12 niños (13.6%)
3. Esmalte amarillo / marrón: 9 niños (10.2%).
4. Hipoplasia leve: 4 niños (4.5%)
5. Pozos de hipoplasia: 4 niños (4.5%)
6. Otros defectos, coloración verdosa/ negruzca: 15 niños (17.00%)

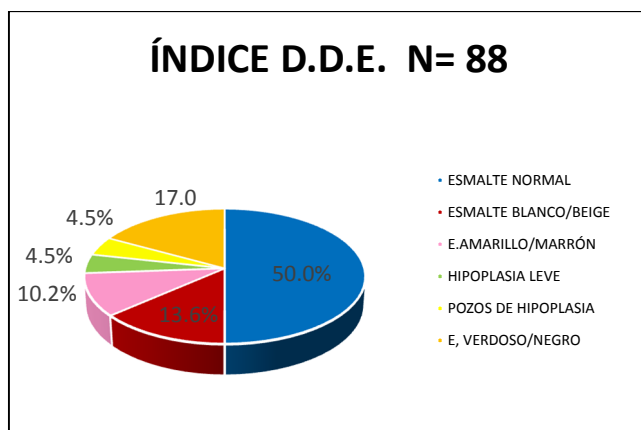


Figura 55: Índice D.D.E.

ÍNDICE DE D.D.E.	N=88	%
ESMALTE NORMAL	44	50.0
ESMALTE BLANCO/ BEIGE	12	13.6
ESMALTE AMARILLO/MARRÓN	9	10.2
HIPOPLASIA LEVE	4	4.5
POZOS DE HIPOPLASIA	4	4.5
COLOR VERDOSO/ NEGRUZCO	15	17.00

Tabla 58: Índice D.D.E.

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN TEMPORAL:

1. Esmalte normal: 12 niños (52.17%)
2. Esmalte con coloración blanca / beige: 0 niños (0.00%)
3. Esmalte amarillo / marrón: 1 niños (4.34%).
4. Hipoplasia leve: 0 niños (0.00%)
5. Pozos de hipoplasia: 0 niños (0.00%)
6. Otros defectos, coloración verdosa/ negruzca: 10 niños (43.47%)

Los resultados se reflejan en (Figura 56) y (Tabla 59).

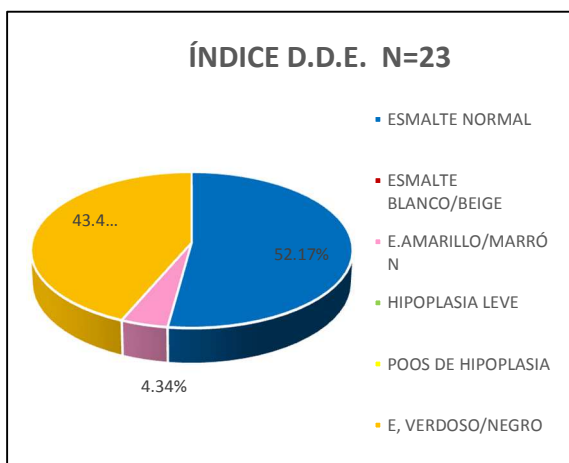


Figura 56: Índice D.D.E. en d. tmporal

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN TEMPORAL	N = 23	%
ESMALTE NORMAL	12	52.17
ESMALTE BLANCO/ BEIGE	0	0.00
ESMALTE AMARILLO/MARRÓN	1	4.34
HIPOPLASIA LEVE	0	0.00
POZOS DE HIPOPLASIA	0	0.00
COLOR VERDOSO/ NEGRUZCO	10	43.47

Tabla 59: Índice D.D.E en d. temporal.

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN MIXTA: En los niños en dentición mixta, se obtuvieron los siguientes resultados (Figura 57) (Tabla 60) :

1. Esmalte normal: 17 niños (50.00%)
2. Esmalte con coloración blanca / beige: 5 niños (14.70%)
3. Esmalte amarillo / marrón: 4 niños (11.76%).

4. Hipoplasia leve: 1 niño (2.94%)
5. Pozos de hipoplasia: 2 niño (5.88%)
6. Otros defectos, coloración verdosa/ negruzca: 5 niños (14.70%)

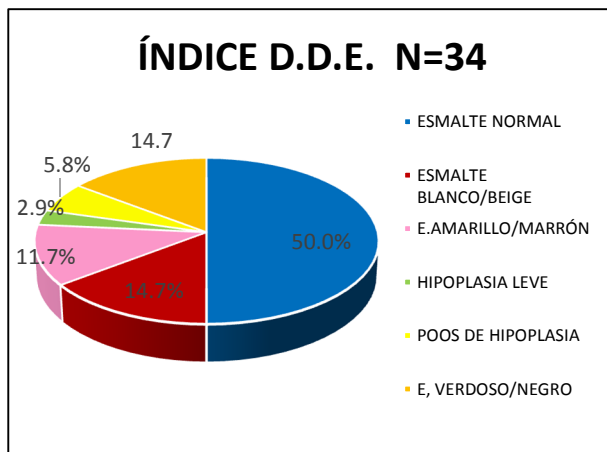


Figura 57: Índice D.D.E. en d. mixta

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN MIXTA	N = 34	%
ESMALTE NORMAL	17	50.00
ESMALTE BLANCO/ BEIGE	5	14.70
ESMALTE AMARILLO/MARRÓN	4	11.76
HIPOPLASIA LEVE	1	2.94
POZOS DE HIPOPLASIA	2	5.88
COLOR VERDOSO/ NEGRUZCO	5	14.70

Tabla 60: Índice D.D.E en d. mixta

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN PERMANENTE: En los niños en dentición permanente, los resultados fueron los siguientes (Figura 58) (Tabla 61):

1. Esmalte normal: 15 niños (48.38%)
2. Esmalte con coloración blanca / beige: 7 niños (22.58%)
3. Esmalte amarillo / marrón: 4 niños (12.90%).
4. Hipoplasia leve: 3 niños (9.67%)
5. Pozos de hipoplasia: 2 niños (6,45%)
6. Otros defectos, coloración verdosa/ negruzca: 0 niños (0.00%)

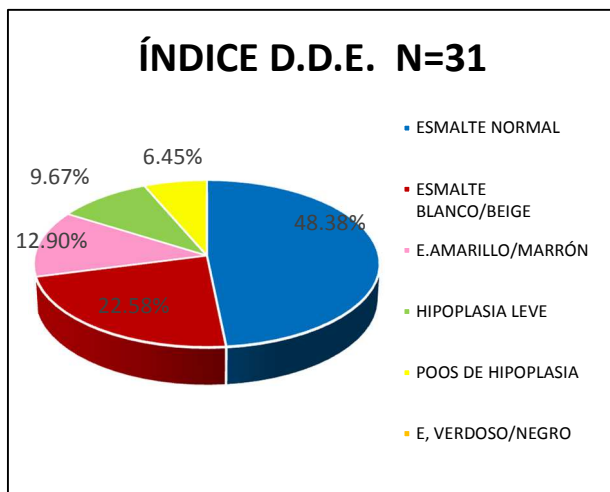


Figura 58: Índice D.D.E. en d. permanente

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN PERMANENTE	N = 31	%
ESMALTE NORMAL	15	48.38
ESMALTE BLANCO/ BEIGE	7	22.58
ESMALTE AMARILLO/MARRÓN	4	12.90
HIPOPLASIA LEVE	3	9.67
POZOS DE HIPOPLASIA	2	6.45
COLOR VERDOSO/ NEGRUZCO	0	0.00

Tabla 61: Índice D.D.E en d. permanente

ÍNDICE D.D.E.: RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE BASE

En los 44 niños que presentaban D.D.E, se encontraron las siguientes patologías (Figura 59) (Tabla 62):

1. En la AVBEH había 29 casos de distintos tipos de D.D.E. (65.9)%
2. En el Síndrome de Alagille 5 casos (11.36%)
3. En Colestasis familiar 4 casos (9.09%)
4. En otras patologías 6 casos (13.36%)

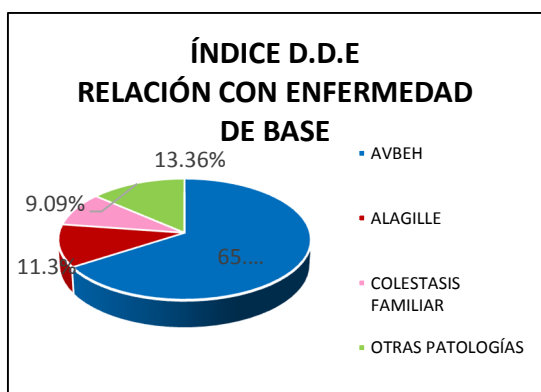


Figura 59: Índice D.D.E y enfermedad de base

ÍNDICE D.D.E. Y ENFERMEDAD DE BASE	N = 44	%
AVBEH	29	65.90
SÍNDROME DE ALAGILLE	5	11.36
COLESTASIS FAMILIAR	4	9.09
OTRAS PATOLOGÍAS	6	13.36

Tabla 62: Índice D.D.E. y enfermedad de base

Al observar cuáles eran los defectos del esmalte **que se presentaban en cada patología**, se obtuvieron los siguientes datos:

1. **Esmalte blanco-crema:** 12 casos (8 con AVBEH, 6 uno con colestasis familiar, 2 con metabolopatías, y uno con fallo hepático).
2. **Esmalte amarillo-marrón:** 9 casos (4 con AVBEH, uno con Síndrome de Alagille, y 2 con colestasis familiar).
3. **Hipoplasia leve:** 4 casos (3 con AVBEH, y 1 con Alagille).
4. **Pozos de hipoplasia:** 4 casos (uno con AVBEH, 2 con Alagille, y uno con colestasis).
5. **Otros: diente de color verde-negro:** 15 casos (13 con AVBEH, uno con Alagille y uno con metabolopatía).

El dato más significativo fue que la coloración verdosa- negruzca se presentaba fundamentalmente en la AVBEH, con 13 de los 15 casos presentes lo que supone un 86.6 % del total de casos con coloración verdoso-negruzca en los dientes. (Figura 60) (Tabla 63)

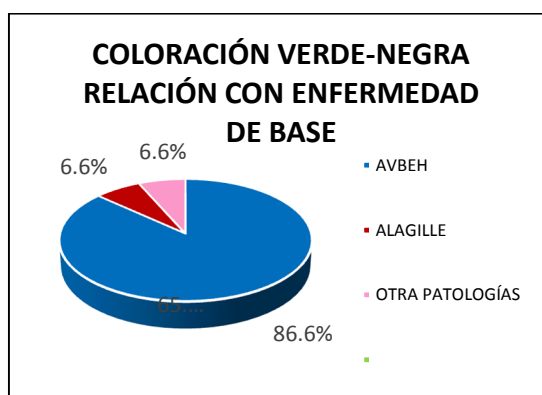


Figura 60: Color verde-negro y enf. de base

COLORACIÓN VERDE – NEGRA y ENFERMEDAD DE BASE	N = 15	%
AVBEH	13	86.6
SÍNDROME DE ALAGILLE	1	6.6
OTRAS PATOLOGÍAS	1	6.6

Tabla 63: Color verde-negro y enf. de base

ÍNDICE DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Los resultados obtenidos en la exploración de los 88 niños fueron los siguientes (Figura 61) (Tabla 64):

- 1. Encía normal: 69 niños (78.4%)
- 2. Agrandamiento gingival leve: 12 niños (13.6%)
- 3. Agrandaminto gingival moderado: 7 niños (8.0%).
- 4. Agrandamiento gingival severo: 0 niños (0.00%)

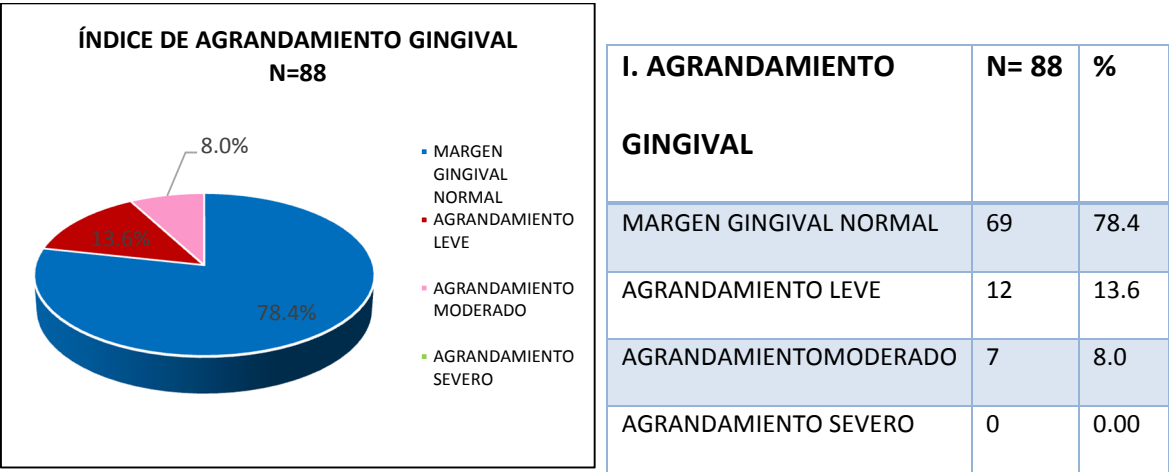


Figura 61: Índice de agrandamiento gingival

Tabla 64: Índice de agrandamiento gingival

ÍNDICE DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL. RELACIÓN CON CICLOSPORINA: Cuando se relacionó el agrandamiento gingival con la toma de Ciclosporina, se observó que de los 19 niños que lo presentaban, 11 la tomaban en el momento del estudio (64.7%), (Figura 62) (Tabla 65) y a otros 3 pacientes se les había administrado previamente, siendo posteriormente sustituida por Tacrolimus (15.7%). La asociación por tanto, en algún

momento, de la toma de este fármaco con el agrandamiento gingival se presentó en 14 casos, lo que supone un 80.4% del total de casos con agrandamiento gingival.

Por otra parte, 6 niños en tratamiento con Ciclosporina en la actualidad, no presentaban agrandamiento gingival, representando un 35.3% del total de terapias con este inmunosupresor (17). (Figura 63) (Tabla 66).

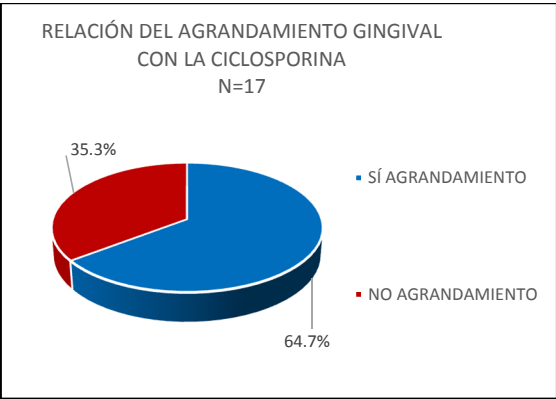


Figura 62: Agrandamiento gingival y ciclosporina

TRATAMIENTOS CON CICLOSPORINA	N =17	%
SÍ AGRANDAMIENTO	11	64.7
NO AGRANDAMIENTO	6	35.3

Tabla 65: Agrandamiento gingival y ciclosporina

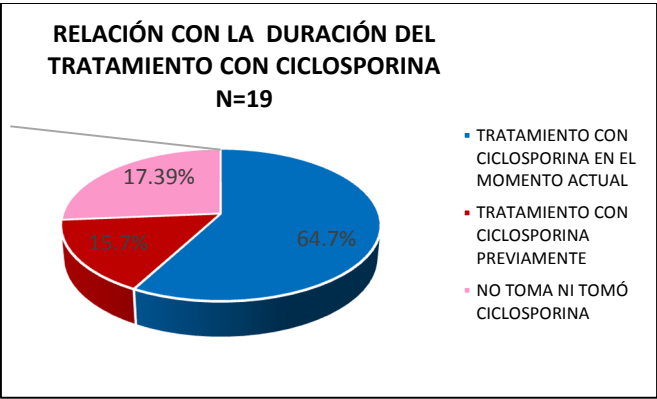


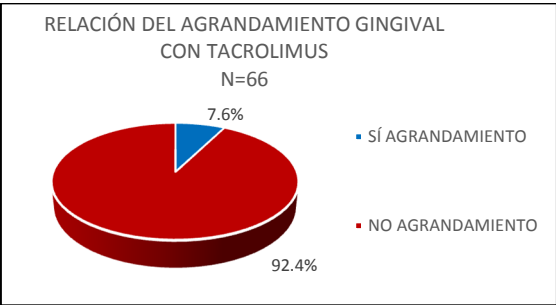
Figura 63: Relación con duración del tratam. Ciclosporina

AGRANDAMIENTO GINGIVAL/DURACIÓN TRATAMIENTO CICLOSP.	N =19	%
TRATAM. CON CICLOSPORINA EN EL MOMENTO ACTUAL	11	64.7
TRATAM CON CICLOSPORINA PREVIAMENTE	3	15.7
NO TOMA NI TOMÓ CICLOSPORINA	5	17.39

Tabla 66: Relación con duración del tratam.

ÍNDICE DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL: RELACIÓN CON TACROLIMUS

Respecto al Tacrolimus, de los 66 niños que tomaban esta fármaco como inmunosupresor, sólo se encontró sobrecrecimiento leve o moderado en 5 de ellos (7.6%). No había ningún caso con agrandamiento severo. Un total de 61 pacientes (92.4%) no presentaban agrandamiento gingival (92.4%). (Figura 64) (Tabla 67).



TRATAMIENTOS TACROLIMUS	CON	N =66	%
SÍ AGRANDAMIENTO		5	7.6
NO AGRANDAMIENTO		61	92.4

Figura 64: Relación agrandamiento y Tacrolimus

Tabla 67: Relación agrandamiento y Tacrolimus.

OTRAS ALTERACIONES DENTARIAS

En 76 niños no se encontró ninguna alteración de número, tamaño o forma, y tampoco presentaban traumatismos dentarios, ni referían antecedentes de ellos (86.36%) (Figura 65) (Tabla 68).

Anomalías de número: 3 niños con hiperodoncia, de los cuales, a uno de ellos se le había realizado exodoncia quirúrgica de dos dientes supernumerarios, otros 2 casos tenían dmesiodens, también exodonciado en el momento de la exploración. Estos casos suponen un 3.40% del total de niños explorados.

Alteraciones de forma o tamaño: Un niño tenía ambos incisivos laterales superiores permanentes conoides. En otro paciente, la anomalía era unilateral, en el incisivo lateral superior izquierdo permanente (2.27%)

Traumatismos dentarios: 7 niños habían tenido fracturas de la corona, en 4 de ellos no había sido tratada (7.95%)

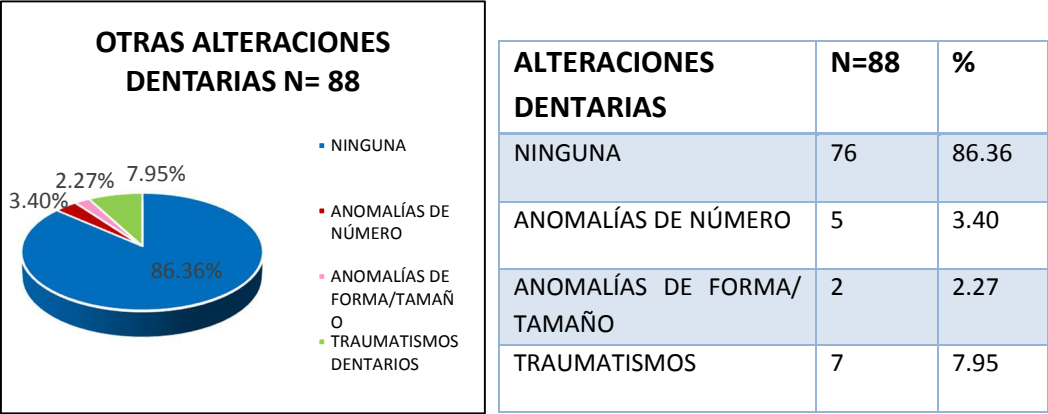


Figura 65: Otras alteraciones dentarias

Tabla 68: Otras alteraciones dentarias

MALPOSICIONES DENTARIAS

Se consideraron todo tipo de maloclusiones, tanto dentarias como de relación entre arcadas o esqueléticas, así como todo tipo de aparatología, tanto fija como removible. De los 88 niños explorados, 47 de ellos no presentaban alteraciones ortodóncicas (53.40%), y otros 41, sí (46.59%). (Figura 66) (Tabla 69)

Malposiciones sin tratamiento: se observaron 29 niños con malposición sin tratamiento (32.95%).De ellos, 4 se encontraban en dentición temporal (13.79%), otros 14 estaban en dentición mixta (48.27%), y 11 tenían dentición permanente (37.93%).

Malposiciones con tratamiento: se exploraron 12 niños que tenían tratamiento ortodóncico en el momento del estudio, o lo habían llevado anteriormente, lo que supone un 13 63% de todos los participantes en el estudio.De ellos, 4 se encontraban en

dentición mixta (33.33%), y 8 en permanente (66.66%). No había ningún paciente en tratamiento en dentición temporal (0.00%).

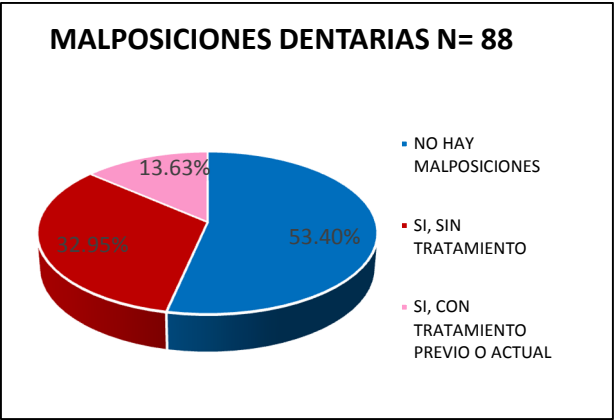


Figura 66: Malposiciones dentarias

MALPOSICIONES DENTARIAS	N=88	%
NO HAY MALPOSICIONES	47	53.40
SI, SIN TRATAMIENTO	29	32.95
SI, CON TRATAMIENTO (PREVIO O ACTUAL)	12	13.63

Tabla 69: Malposiciones dentarias

EXPLORACIÓN DE TEJIDOS BLANDOS ORALES

Alteraciones en la lengua y mucosa yugal: 6 niños con lengua geográfica ((6.81%), y un paciente con lengua fisurada (1.13%); en otros 2 casos, se observó candidiasis (muguet) en mucosa yugal y lengua (2.27%), confirmada por cultivo y tratada.

Alteraciones en labios: En 3 casos, existía infección por virus de Herpes simple en unión mucocutánea del labio (3.40%), y otros 2 presentaban queilitis angular (2.27%).

No se encontraron lesiones de aspecto granulomatoso en ningun caso. Dos pacientes en tratamiento con Tacrolimus, tenían instaurada terapia para xerostomía (2.27%).

(Figura 67) (Tabla 70).

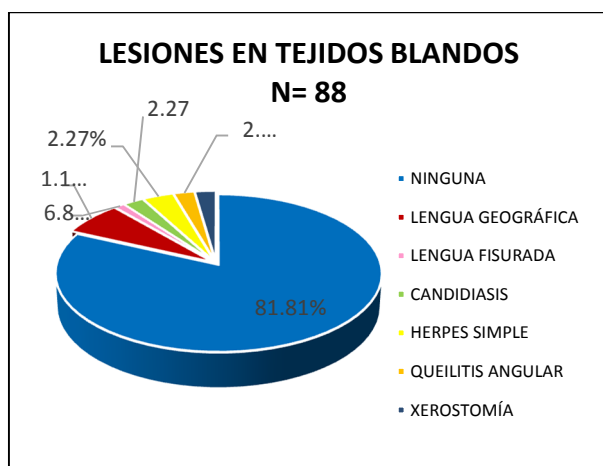


Figura 67: Lesiones en tejidos blandos

LESIONES TEJIDOS BLANDOS	N= 88	%
LENGUA GEOGRÁFICA	6	6.81
LENGUA FISURADA	1	1.13
CANDIDIASIS	2	2.27
INFECCIÓN POR HERPES SIMPLE	3	3.40
QUEILITIS ANGULAR	2	2.27
XEROSTOMÍA	2	2.27
LESIONES GRANULOMATOSAS	0	0.00

Tabla 70: Lesiones en tejidos blandos

4.2 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO EN EL GRUPO CONTROL. RELACIÓN CON GRUPO TRASPLANTE

4.2.1. HISTORIA MÉDICA

Los 91 pacientes finalmente seleccionados para el grupo control, no tenían enfermedades sistémicas de base, y únicamente 4 niños tenían asma controlada médicamente (4.39%). Respecto a la toma de medicación, los 4 casos con asma estaban en tratamiento con broncodilatadores (4.39%), otros 4 estaban tomando antibióticos temporalmente (4.39%), y un niño tomaba hierro (1.09%). (Figura 68) (Tabla 71).

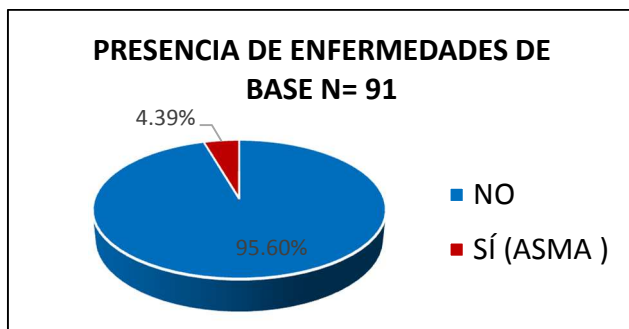


Figura 68: Presencia de enfermedades de base

ENFERMEDADES	N=91	%
NO	87	95.60
SÍ (ASMA)	4	4.39

Tabla 71: Lesiones en tejidos blandos

4.2.2. HISTORIA ODONTOLÓGICA

4.2.2.1. CUESTIONARIO DE SALUD ORAL

Cuando se preguntó **¿Acude el niño regularmente al dentista?**, en 65 casos la respuesta fue sí, lo que representa el 71.4% del total de la muestra de 91 niños, mientras que en 26 casos la respuesta fue no, equivalente al 28.6% del total de niños explorados.

En todos los cuestionarios le pregunta obtuvo respuesta.(Figura 69) (Tabla 72).

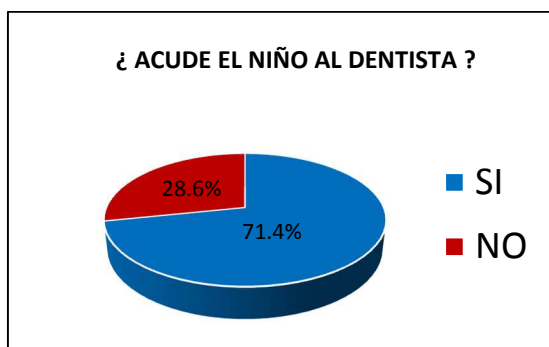


Figura 69: ¿Acude el niño al dentista?

ACUDE AL DENTISTA	N =91	%
SI	65	71.4
NO	26	28.6

Tabla 72: ¿Acude el niño al dentista?

Se compararon los resultados entre grupo trasplante y control (Figura 70).

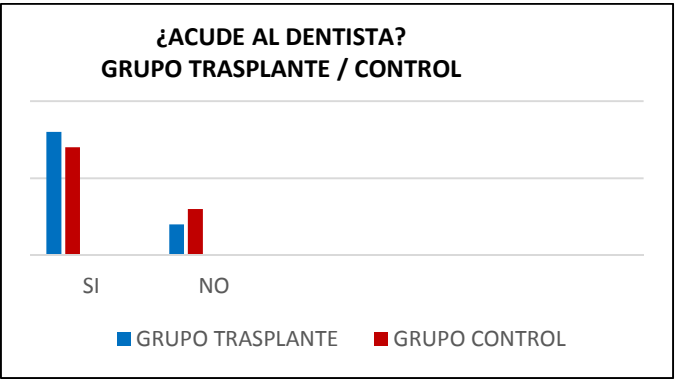


Figura 70: ¿Acude al dentista? .Comparación

Hay un mayor porcentaje de niños que acuden al dentista entre los trasplantados que en el grupo control, pero la diferencia es muy pequeña.

Cuando se preguntó **¿Cuándo fue la última vez que el niño acudió al dentista?**, en 11 casos la respuesta fue entre 0 y 6 meses (12.1%), en 25 niños la respuesta fue entre 7 meses y 1 año (27.5%), otros 27 contestaron entre 13 Y 24 meses (29.7%), y por último, 3 pacientes contestaron qu hacía más de 24 meses de la última visita (4.54%). En 25 casos no habían acudido nunca (27.5%). En todos los cuestionarios le pregunta obtuvo respuesta. (Figura 71) (Tabla 73)

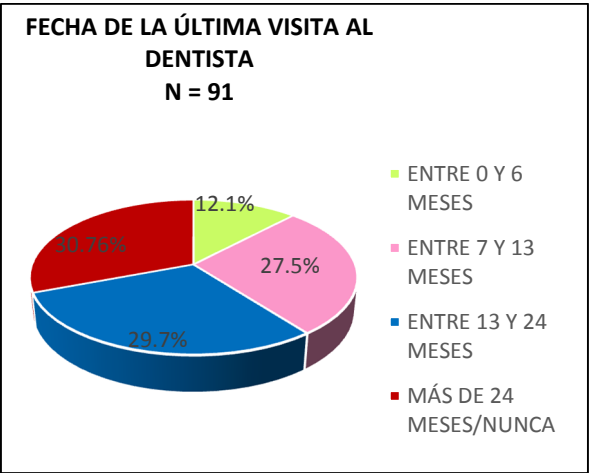


Figura 71: Fecha de la última visita al dentista

FECHA ÚLTIMA VISITA	N = 91	%
ENTRE 0 Y 6 MESES	11	12.1
ENTRE 7 -12 MESES	25	27.5
ENTRE 13-24 MESES	27	29.7
MÁS DE 24 MESES /NUNCA	3+25	30.76

Tabla 73: Fecha de la última visita al dentist

Se compararon los resultados del grupo trasplante con el grupo control (Figura 72)

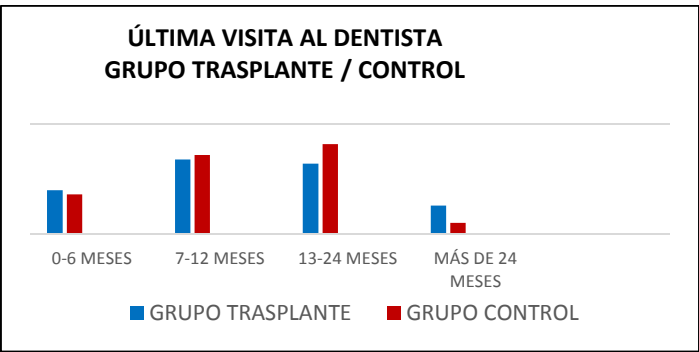


Figura 72: Fecha de la última visita al dentista. Comparación entre grupos

En el grupo de trasplante, la respuesta más frecuente fue entre 7-12 meses, mientras que en el grupo control, fue 13 -24 meses. Por tanto, hacía menos tiempo que los niños trasplantados habían recibido algún tipo de atención odontológica que los sanos, pero la diferencia es muy pequeña.

En la pregunta **¿Cuál fue el motivo de la consulta**, en 31 casos la respuesta fue revisión (47.6%), en 14 niños la respuesta fue caries (21.21%), otros 9 contestaron que la causa fue dolor (13.63%), y en 11 niños fue para ortodoncia (16.66%). En todos los cuestionarios le pregunta obtuvo respuesta. (Figura 73) (Tabla 74).

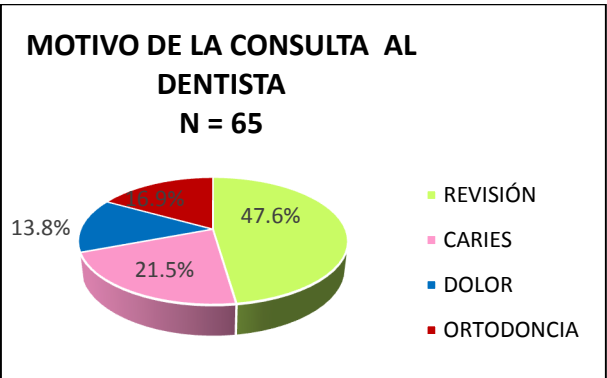


Figura 73: Motivo de la consulta al dentista

MOTIVO DE LA CONSULTA	N = 65	%
REVISIÓN	31	47.6
CARIES	14	21.5
DOLOR	9	13.8
ORTODONCIA	11	16.9

Tabla 74: Motivo de la consulta al dentista

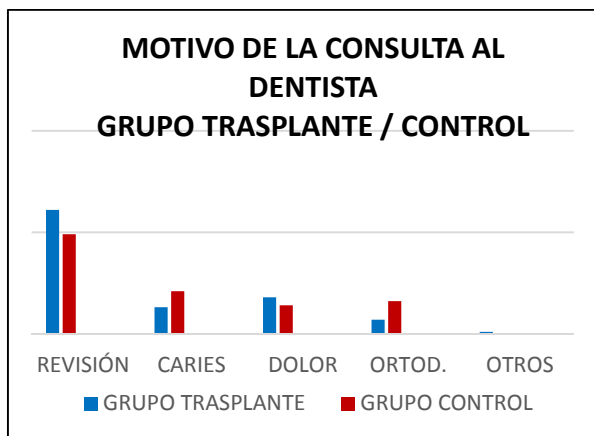


Figura 74: Motivo de la consulta al dentista. Comparación

En los niños trasplantados el grupo más numeroso fue el de los niños que habían acudido al dentista para revisión, igual que en el grupo control. Sin embargo, los niños que acudían para tratamiento de caries y ortodoncia era más numeroso en el grupo control, y los que acudían por dolor eran más en el grupo de trasplantados. (Figura 74).

En la pregunta **¿Con qué frecuencia se cepilla el niño los dientes?**, en 6 casos la respuesta fue nunca (6.6%), en 21 niños una vez al día (23.1%), otros 36 lo hacían 2 veces al día (39.6%), y 28 se cepillaban 3 veces al día (30.8%). En todos los cuestionarios le pregunta obtuvo respuesta. (Figura 75) (Tabla 75).

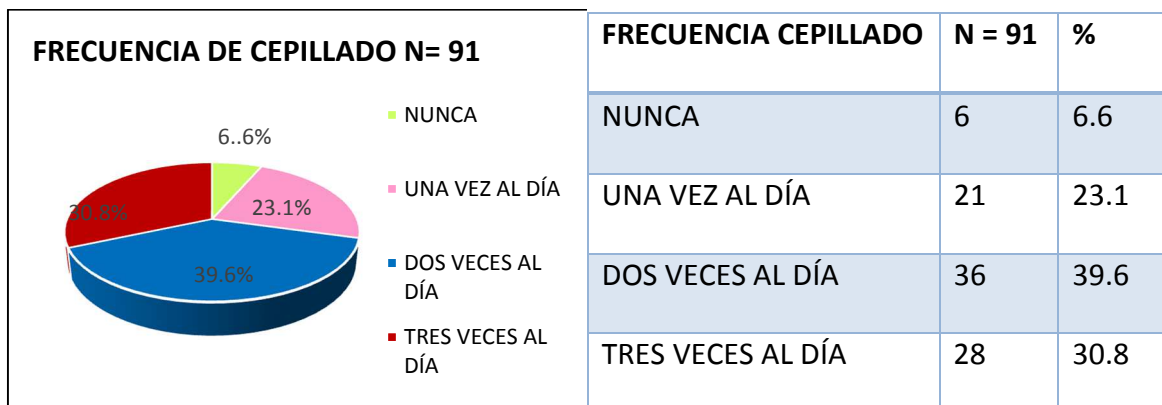


Figura 75: Frecuencia de cepillado

Tabla 75: Frecuencia de cepillado

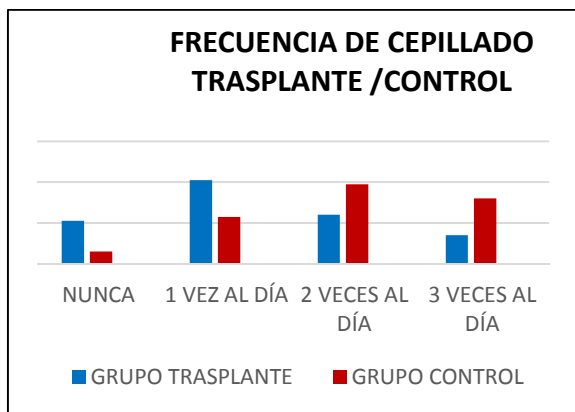


Figura 76: Frecuencia de cepillado. Comparación

Al comparar ambos grupos , se observaba que el grupo de trasplante se cepillaba menos que el grupo control ya que entre los niños sanos había más casos que lo hacían dos o tres veces al día (Figura 76).

Ante la pregunta **¿Utiliza el niño dentífricos con flúor?**, en 86 niños, la respuesta fue sí, (94.5%), y sólo en 5 niños fue no, (5.5%). Todos los cuestionarios obtuvieron respuesta. (Figura 77) (Tabla 76). Al comparar ambos grupos, se observó que los niños trasplantados utilizaban menos el dentífrico fluorado o cualquier otro que los sanos (Figura 78)

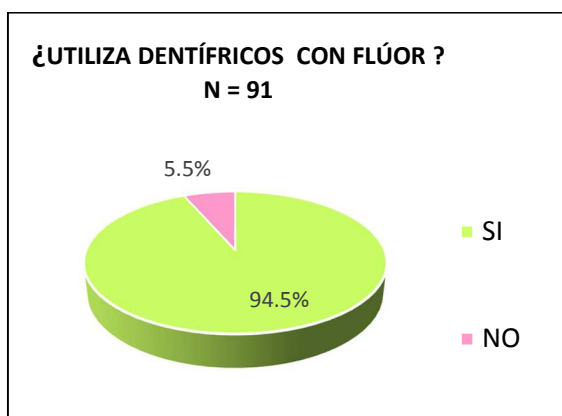


Figura 77: ¿Utiliza dentífricos con fluor?

USA DENTÍFRICOS CON FLUOR	N= 91	%
SI	86	94.5
NO	5	5.5

Tabla 76: uso de dentífricos con flúor

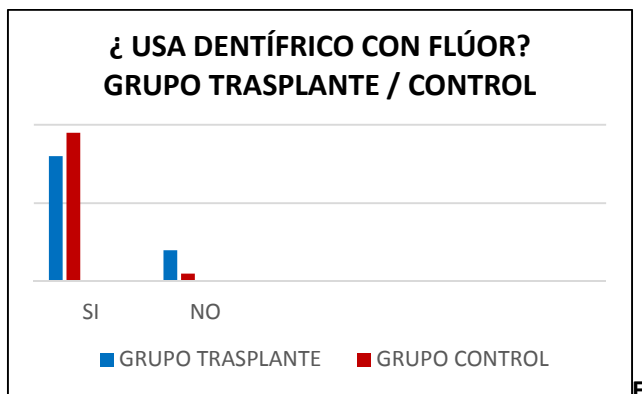
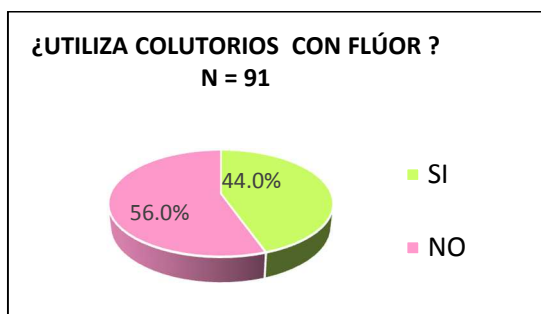


figura 78: ¿Utiliza dentífricos con fluor?. Comparación

A la pregunta **¿Utiliza el niño colutorio con Flúor?**, la respuesta fue sí en 40 niños (44.0%), y otros 51 contestaron que no (56.0%). La pregunta obtuvo respuesta en todos los cuestionarios. (Figura 79) (Tabla 77). Al comparar los grupos, utilizan más flúor los niños del grupo control (Figura 80).



USA COLUTORIO CON FLUOR	N= 91	%
SI	40	44.0
NO	51	56.0

Figura 79: ¿Utiliza colutorios con fluor?

Tabla 77: Uso de colutorios de flúor

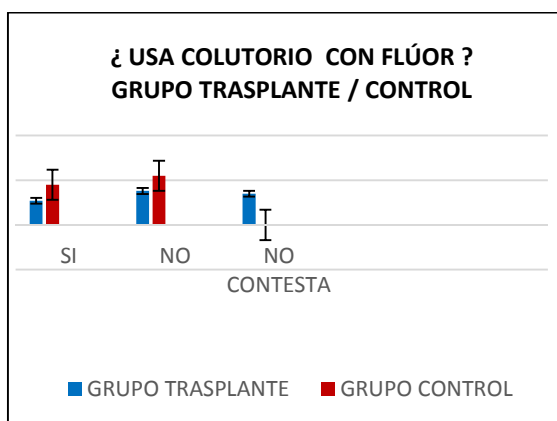


Figura 80: ¿Utiliza colutorios con fluor?. Comparación

Además, el cuestionario preguntaba **si utilizaban otro colutorio**, y la respuesta fue sí en 16 niños (18.20%), y otros 75 no utilizaban ninguno (82.41%). En todos los cuestionarios se respondió la pregunta (Figura 81) (Tabla 78). El grupo trasplante usa más colutorios (Figura 82).

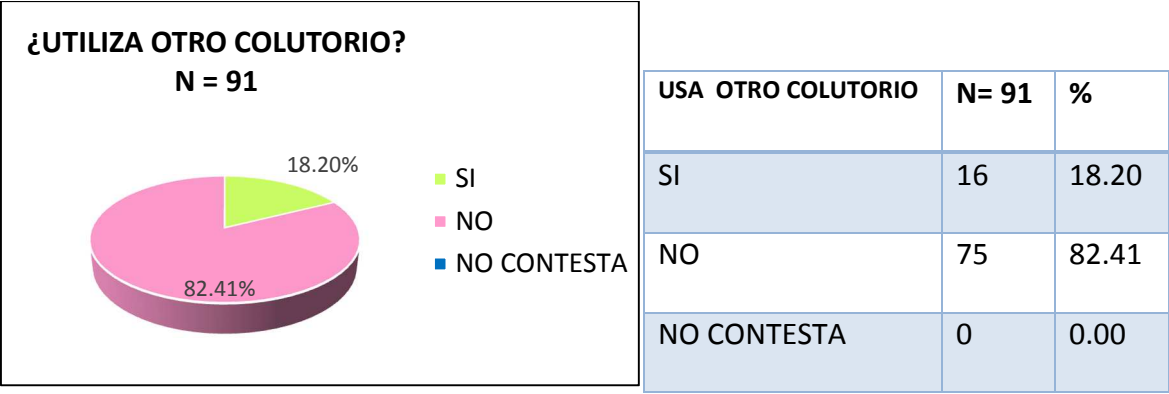


Figura 81: ¿Utiliza otro colutorio?

Tabla 78: Uso de otros colutorios

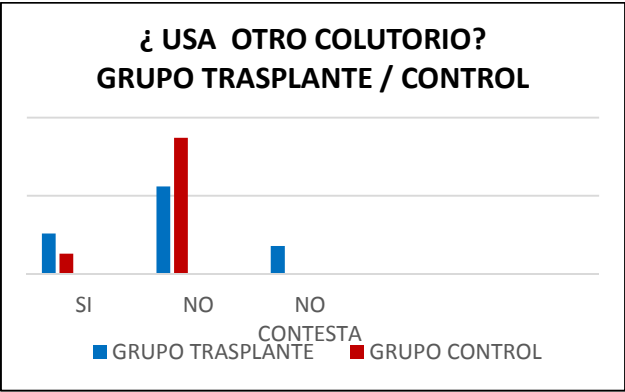


Figura 82: ¿Usa otro colutorio?. Comparación.

La pregunta respecto a la **posible existencia de hábitos deletéreos**, encontró los siguientes resultados: 3 niños con edades comprendidas entre 1 y 4 años usaban chupete y además tomaban biberón (3.29%), 4 niños tenían succión digital (4.39%),

Había 3 niños que roncaban o respiraban con la boca abierta (3.29%), un niño se mordía las uñas (1.09%), y ningún niño rechinaba los dientes. En todos los cuestionarios, la pregunta obtuvo respuesta (Figura 83) (Tabla 79). Al comparar los dos grupos, la presencia de hábitos era muy similar en ambos casos (Figura 84).

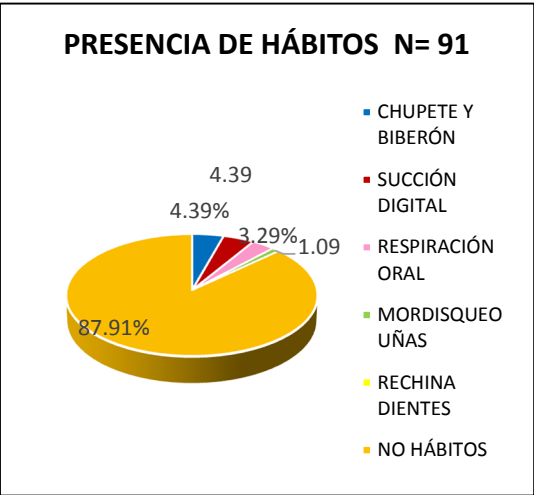


Figura 83: Presencia de hábitos

PRESENCIA DE HÁBITOS	N = 91	%
CHUPETE Y BIBERÓN	3	3.29
SUCCIÓN DIGITAL	4	4.39
RESPIRACIÓN ORAL	3	3.29
MORDISQUEO DE UÑAS	1	1.09
RECHINA LOS DIENTES	0	0
NO TIENE HÁBITOS	80	87.91
NO CONTESTA/NO SABE	0	0.00

Tabla 79: Presencia de hábitos

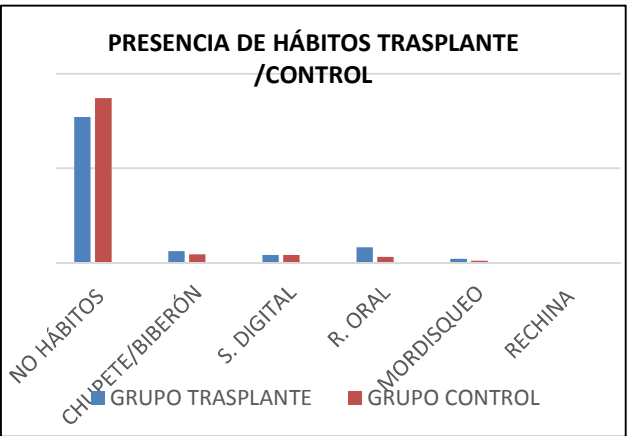


Figura 84: Presencia de hábitos. Comparación

4.2.2.2. EXPLORACIÓN BUCODENTAL

ÍNDICE DE CARIES

ÍNDICE CAOD: Un total de 55 niños tenían, algún diente permanente en boca. Los resultados fueron (Figura 85) (Tabla 80):

- 1. Índice CAOD muy bajo: 35 niños (63.6%)
- 2. Índice CAOD bajo: 13 niños (23.6%)
- 3. Índice CAOD moderado: 3 niños (5.4%)
- 4. Índice CAOD alto: 2 niños (3.6%)
- 5. Índice CAOD muy alto: 2 niños (3.6%)

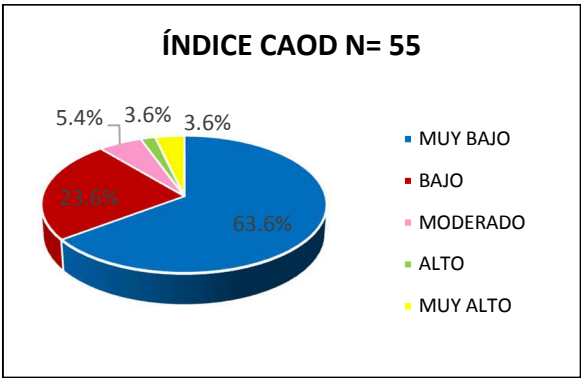


Figura 85: Índice CAOD

ÍNDICE CAOD	N = 55	%
MUY BAJO	35	63.6
BAJO	13	23.6
MODERADO	3	5.4
ALTO	2	3.6
MUY ALTO	2	3.6

Tabla 80: Índice CAOD

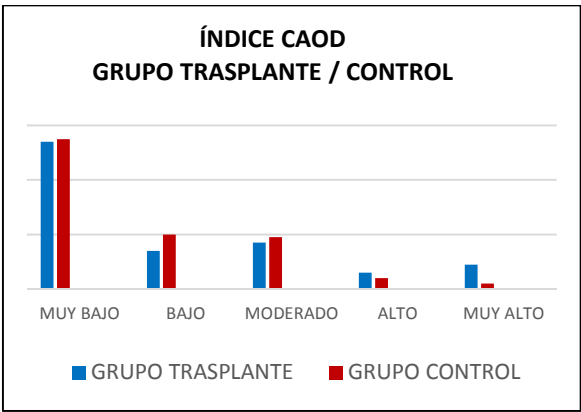


Figura 86: Índice CAOD. Comparación

Al comparar ambos grupos, los niños trasplantados tenían una mayor frecuencia de CAOD alto o muy alto que los del grupo control (Figura 86).

ÍNDICE cod: Un total de 76 niños, se encontraban en dentición temporal o mixta. Los resultados obtenidos fueron (Figura 87) (Tabla 81) :

- 1. Índice cod muy bajo: 41 niños (53.9%)
- 2. Índice cod bajo: 19 niños (25.0%)
- 3. Índice cod moderado: 7 niños (9.2%)
- 4. Índice cod alto: 5 niños (6.5%)
- 5. Índice cod muy alto: 4 niños (5.2%)

Al comparar los grupos, el índice muy bajo era mayor en el grupo trasplante (Figura 88).

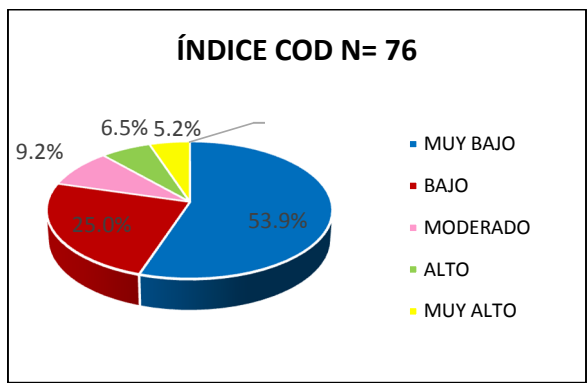


Figura 87: Índice cod

ÍNDICE cod	N = 76	%
MUY BAJO	41	53.9
BAJO	19	25.0
MODERADO	7	9.2
ALTO	5	6.5
MUY ALTO	4	5.2

Tabla 81: Índice cod

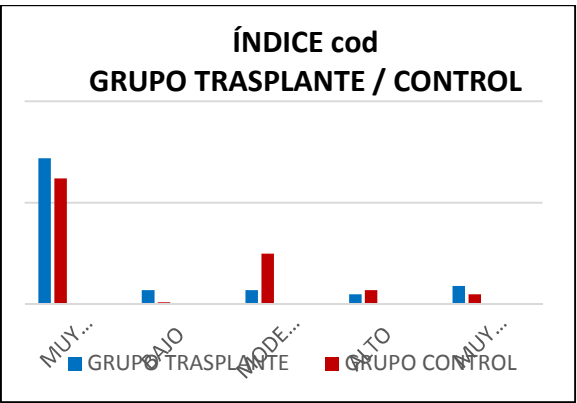
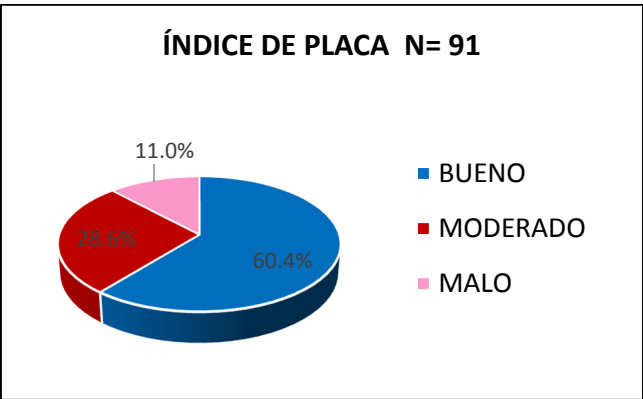


Figura 88: Índice cod. Comparación

ÍNDICE DE PLACA

Los valores que se obtuvieron en los 91 niños del grupo control, fueron los siguientes (Figura 89) (Tabla 82):

- 1. Índice de placa bueno: 55 niños (60.4%)
- 2. Índice de placa moderado: 26 niños (28.6%)
- 3. Índice de placa malo: 10 niños (11.0%)



ÍNDICE DE PLACA	N = 91	%
BUENO	55	60.4
MODERADO	26	28.6
MALO	10	11.0

Figura 89: Índice de placa

Tabla 82: Índice de placa

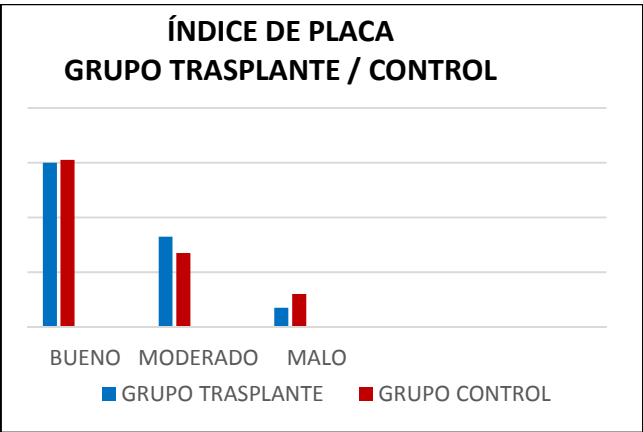


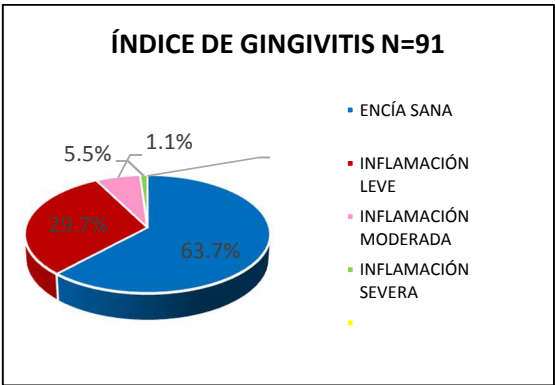
Figura 90: Índice de placa. Comparación

Los niveles de placa eran similares en ambos grupos , pero el control tenía un índice algo más elevado de índice de placa malo. (Figura 90).

ÍNDICE DE GINGIVITIS

Tras explorar a los 91 niños control, los datos obtenidos fueron (Figura 91) (Tabla 83):

- 1. Encía sana: 58 niños (63.7%)
- 2. Inflamación leve: 27 niños (29.7%)
- 3. Inflamación moderada: 5 niños (5.5%)
- 4. Inflamación severa: 1 niño (1.1%)



ÍNDICE DE GINGIVITIS	N = 91	%
ENCÍA SANA	58	63.7
INFLAMACIÓN LEVE	27	29.7
INFLAMACIÓN MODERADA	5	5.5
INFLAMACIÓN SEVERA	1	1.1

Figura 91: Índice de gingivitis

Tabla 83: Índice de gingivitis

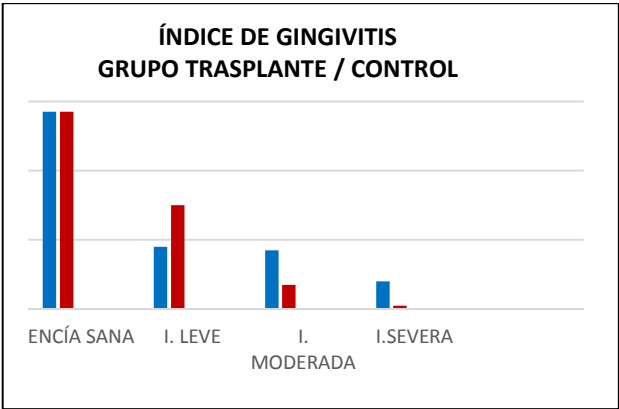


Figura 92: Índice de gingivitis. Comparación

La encía sana predominó en ambos grupos, y la inflamación leve es más frecuente en los niños del grupo control, pero la inflamación moderada y severa fue más frecuente en el grupo de trasplante (Figura 92).

ÍNDICE DE DEFECTOS DE DESARROLLO DEL ESMALTE

Los resultados obtenidos fueron (Figura 93) (Tabla 84):

1. Esmalte normal: 72 niños (79.12%)
2. Esmalte con coloración blanca / beige: 10 niños (10.98%)
3. Esmalte amarillo / marrón: 3 niños (3.29%).
4. Hipoplasia leve: 4 niños (4.39%)
5. Pozos de hipoplasia: 2 niños (2.19%)
6. Otros defectos, coloración verdosa/ negruzca: 0 niños (0.00%)

Los defectos del esmalte fueron más frecuentes en el grupo trasplante (Figura 94)..

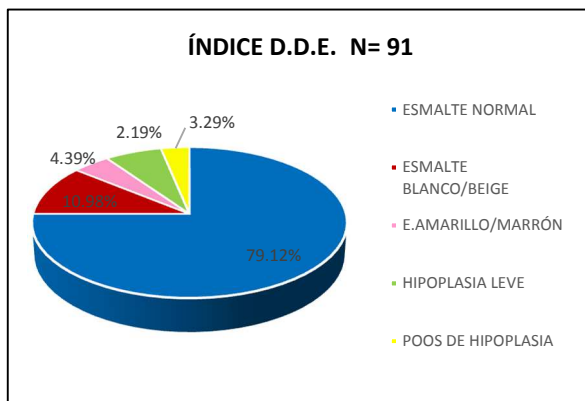


Figura 93: Índice D.D.E.

ÍNDICE DE D.D.E.	N = 91	%
ESMALTE NORMAL	72	79.12
ESMALTE BLANCO/ BEIGE	10	10.98
ESMALTE AMARILLO/MARRÓN	3	3.29
HIPOPLASIA LEVE	4	4.39
POZOS DE HIPOPLASIA	2	2.19
COLOR VERDOSO/ NEGRUZCO	0	0.00

Tabla 84: Índice D.D.E.

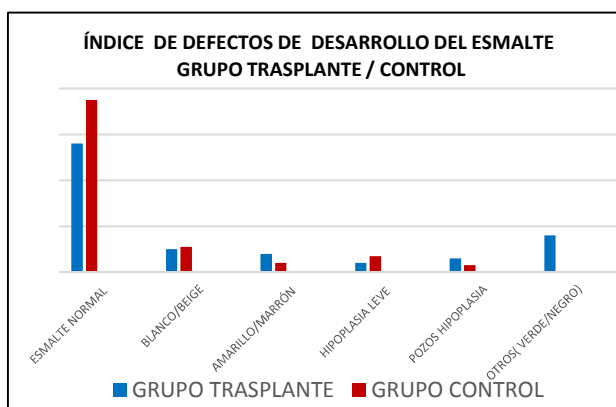


Figura 94: Índice D.D.E. Comparación

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN TEMPORAL: los resultados fueron (Figura 95) (Tabla 85):

- 1. Esmalte normal: 32 niños (88.88%)
- 2. Esmalte con coloración blanca / beige: 2 niños (2.17%)
- 3. Esmalte amarillo / marrón: 0 niños (0.00%).
- 4. Hipoplasia leve: 1 niño (1.08%)
- 5. Pozos de hipoplasia: 1 niño (1.08%)
- 6. Otros defectos, coloración verdosa/ negruzca: 0 niños (0.00%)

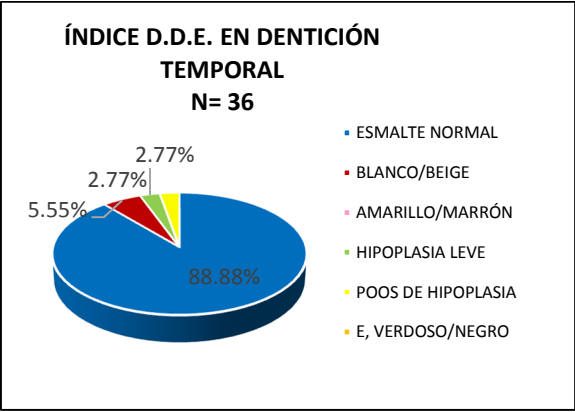


Figura 95: Índice D.D.E en d. temporal

D.D.E. EN D. TEMPORAL	N=36	%
ESMALTE NORMAL	32	88.88
ESMALTE BLANCO/ BEIGE	2	5.55
ESMALTE AMARILLO/MARRÓN	0	0.00
HIPOPLASIA LEVE	1	2.77
POZOS DE HIPOPLASIA	1	2.77
COLOR VERDOSO/ NEGRUZCO	0	0.00

Tabla 85: Índice D.D.E. en d. temporal

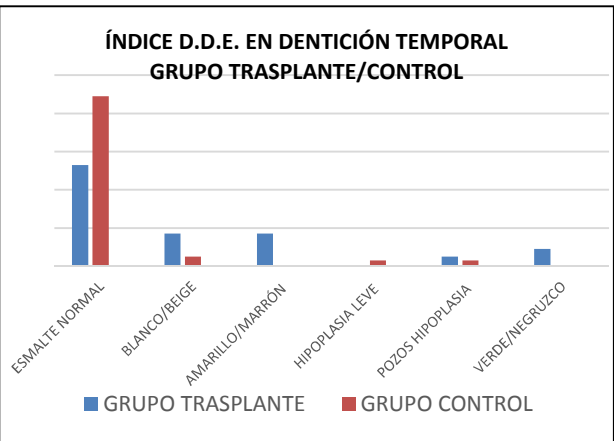


Figura 96: índice D.D.E.Comparación

Los defectos del esmalte eran más frecuentes en el grupo de trasplantados (Figura 96).

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN MIXTA: los resultados fueron (Figura 97) (Tabla 86)

- 1. Esmalte normal: 28 niños (70.0%)
- 2. Esmalte con coloración blanca / beige: 5 niños (14.63%)
- 3. Esmalte amarillo / marrón: 3 niños (9.75%).
- 4. Hipoplasia leve: 3 niños (7.31%)
- 5. Pozos de hipoplasia: 1 niño (2.43%)
- 6. Otros defectos, coloración verdosa/ negruzca: 0 niños (0.00%)

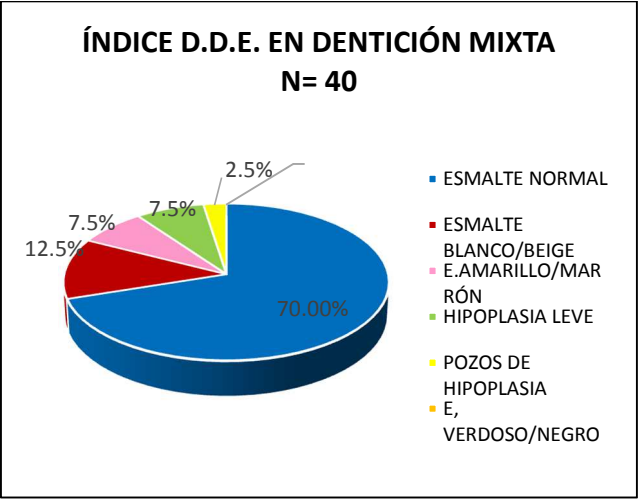


Figura 97: Índice D.D.E en d. mixta

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN MIXTA	N = 40	%
ESMALTE NORMAL	28	70.00
ESMALTE BLANCO/ BEIGE	5	12.5
ESMALTE AMARILLO/MARRÓN	3	7.5
HIPOPLASIA LEVE	3	7.5
POZOS DE HIPOPLASIA	1	2.5
COLOR VERDOSO/ NEGRUZCO	0	0.00

Tabla 86: Índice D.D.E. en d. mixta

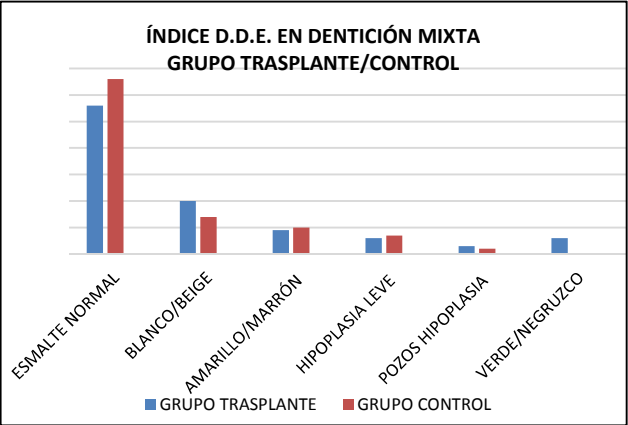


Figura 98: Í. D.D.E d. mixta.Comparación

Se observaron más defectos en el grupo trasplante (Figura 98).

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN PERMANENTE

En dentición permanente, los resultados fueron (Figura 99) (Tabla 87):

- 1. Esmalte normal: 10 niños (66.66%)
- 2. Esmalte con coloración blanca / beige: 2 niños (13.33%)
- 3. Esmalte amarillo / marrón: 0 niños (0.00%).
- 4. Hipoplasia leve: 2 niños (13.33%)
- 5. Pozos de hipoplasia: 1 niño (6.66%)
- 6. Otros defectos, coloración verdosa/ negruzca: 0 niños (0.00%)

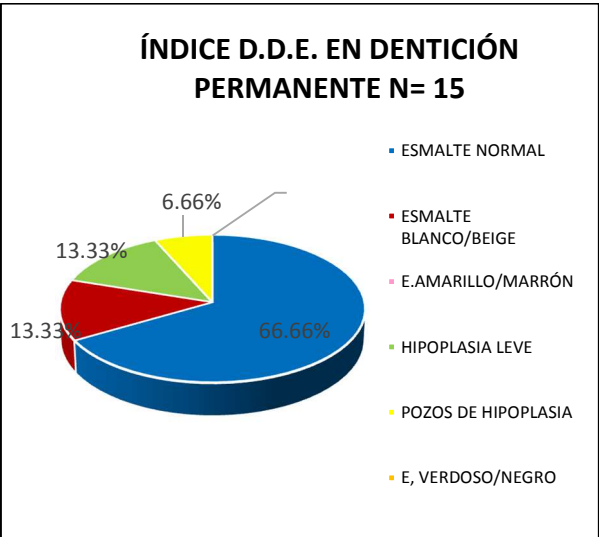


Figura 99: Índice D.D.E en d. permanente

ÍNDICE D.D.E. EN DENTICIÓN PERMANENTE	N = 15	%
ESMALTE NORMAL	10	66.66
ESMALTE BLANCO/ BEIGE	2	13.33
ESMALTE AMARILLO/MARRÓN	0	0.00
HIPOPLASIA LEVE	2	13.33
POZOS DE HIPOPLASIA	1	6.66
COLOR VERDOSO/ NEGRUZCO	0	0.00

Tabla 87: Índice D.D.E. en d.permanente

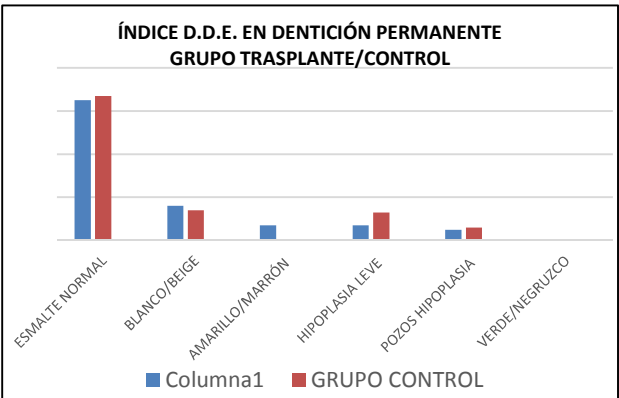


Figura 100: Índice D.D.E d. mixta.Comparación

Al comparar ambos grupos, se observa que los defectos de desarrollo del esmalte en este grupo son similares, siendo las hipoplasias leves ligeramente más frecuentes en el grupo control (Figura 100).

ÍNDICE DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL

En el grupo control, se obtuvieron los siguientes resultados (Figura 101) (Tabla 88):

- 1. Encía normal: 87 niños (95.60%)
- 2. Agrandamiento gingival leve: 4 niños (4.4%)
- 3. Agrandamiento gingival moderado: 0 niños (0.00%).
- 4. Agrandamiento gingival severo: 0 niños (0.00%)

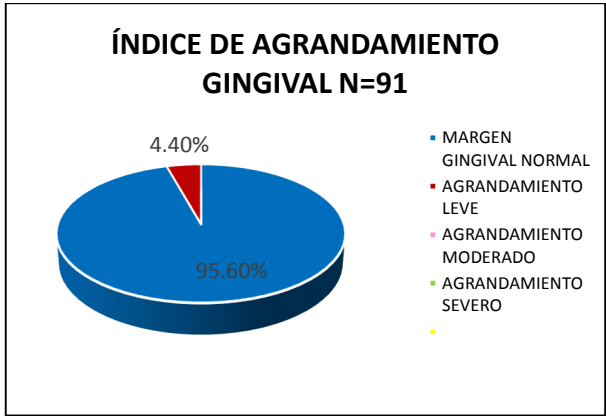


Figura 101: Índice de agrandamiento gingival

I. AGRANDAMIENTO GINGIVAL	N=91	%
MARGEN GINGIVAL NORMAL	87	95.60
AGRANDAMIENTO LEVE	4	4.40
AGRANDAMIEN. MODERADO	0	0.00
AGRANDAMIENTO SEVERO	0	0.00

Tabla 88: Índice de agrandamiento gingival

Al comparar ambos grupos predomina la encía normal en ambos grupos, pero en el grupo trasplante hay más casos con agrandamiento leve y moderado. No hay casos con agrandamiento severo (Figura 102).

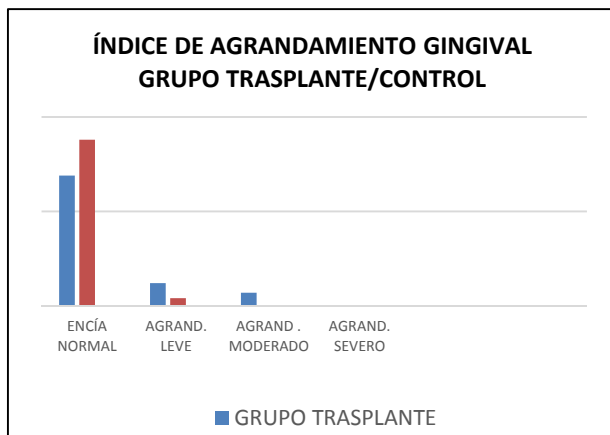


Figura 102: Í agrandamiento gingival.Comparación

OTRAS ALTERACIONES DENTARIAS

Anomalías de número: No se encontraron pacientes con hiperodoncia en la exploración bucodental. Una niña presentaba fusión del incisivo lateral y canino inferiores derechos permanentes. Este caso supone un 1.09% del total de niños explorados.

Alteraciones de forma o tamaño: Un niño tenía los incisivos centrales superiores permanentes con macrodoncia. En otro paciente, los incisivos laterales superiores permanentes eran microdónicos y conoides (2.19%).

Traumatismos dentarios: 1 niño habían tenido fracturas de la corona dentaria en dentición temporal, y otros 2 en los incisivos centrales permanentes. En otro, la fractura había sido tratada y presentaba necrosis con cambio de coloración (4.39%)

Anomalías estructurales: se encontraron 9 niños con hipoplasia incisivo molar (9.89%). Otro paciente presentaba defecto generalizado del esmalte. (10.98%).

Los resultados se observan en (Figura 103) y (Tabla 89).

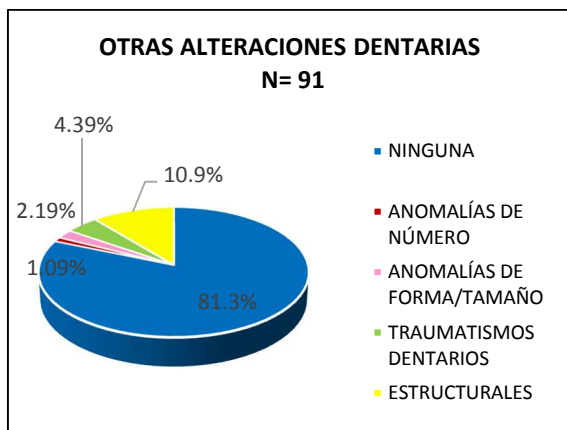


Figura 103: Alteraciones dentarias

OTRAS ALTERACIONES DENTARIAS	N= 91	%
NINGUNA ALTERACIÓN	74	81.31
ANOMALÍAS DE NÚMERO	1	1.09
ANOMALÍAS FORMA/TAMAÑO	2	2.19
TRAUMATISMOS DENTARIOS	4	4.39
ANOMALÍAS ESTRUCTURALES	10	10.98

Tabla 89: Alteraciones dentarias

Malposiciones dentarias: se consideraron todo tipo de maloclusiones, tanto dentarias como de relación entre arcadas o esqueléticas, así como todo tipo de aparatología, tanto fija como removible. De los 91 niños explorados, 50 de ellos no presentaban alteraciones ortodóncicas (54.94%), y otros 41 sí (45.05%).

Malposiciones sin tratamiento: en el momento de la exploración, se observaron 24 niños con malposición sin tratamiento (26.37%). De ellos, 8 se encontraban en dentición temporal (8.79%), otros 10 en mixta (10.98%), y 6 en permanente (6.59%)

Malposiciones con tratamiento: 17 niños tenían tratamiento ortodóncico en el momento del estudio, o lo habían llevado (18.68%). De ellos, 10 se encontraban en dentición mixta (10.98%), y 5 en permanente (5.49%). Otros 2 niños se encontraban en tratamiento en dentición temporal con aparatología removible (2.19%).

Todas las malposiciones quedan reflejadas en (Figura 104) y (Tabla 90).

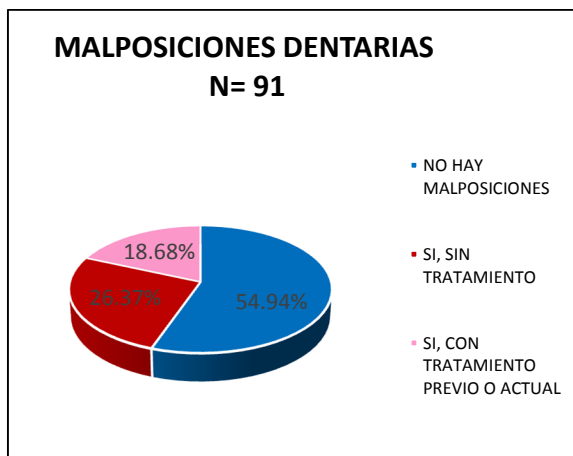


Figura 104: Malposiciones dentarias

MALPOSICIONES DENTARIAS	N=91	%
NO HAY MALPOSICIONES	50	54.94
SI, SIN TRATAMIENTO	24	26.37
SI, CON TRATAMIENTO (PREVIO O ACTUAL)	17	18.68

Tabla 90: Malposiciones dentarias

EXPLORACIÓN DE TEJIDOS BLANDOS ORALES

Alteraciones en la lengua y mucosa yugal: 2 niños con lengua geográfica (2.19%)

Alteraciones en labios: dos casos presentaban queilitis angular (2,19%).

No se encontraron lesiones de aspecto granulomatoso en ningún niño Se recogen los resultados en (Figura 105) y (Tabla 91).

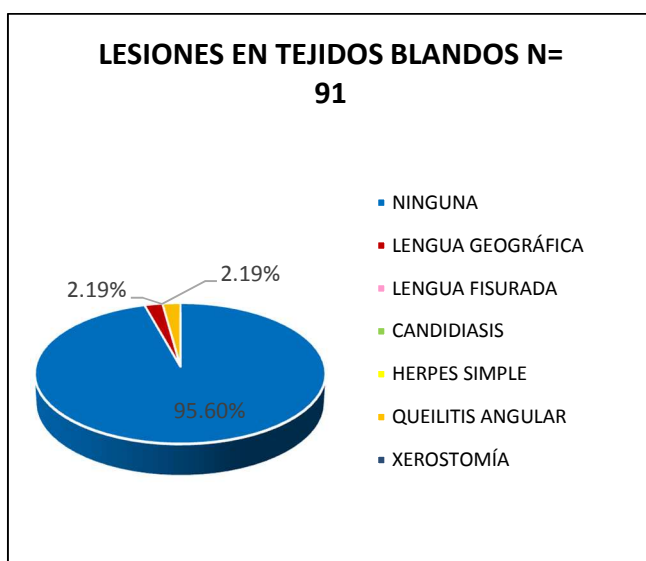


Figura 105: Lesiones en tejidos blandos

LESIONES EN TEJIDOS BLANDOS	N=91	%
NINGUNA	87	95.60
LENGUA GEOGRÁFICA	2	2.19
LENGUA FISURADA	0	0.00
CANDIDIASIS	0	0.00
INFECCIÓN POR HERPES SIMPLE	0	0.00
QUEILITIS ANGULAR	2	2.19
XEROSTOMÍA	0	0.00
LESIONES GRANULOMATOSAS	0	0.00

Tabla 91: Lesiones en tejidos blandos

4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.3.1. ANÁLISIS DEL GRUPO TRASPLANTE

4.3.1.1 Idoneidad de la muestra: Para determinar la idoneidad de la muestra estudiada, se obtuvieron los porcentajes de cada grupo, estableciendo los intervalos de confianza (IC) para ellos, considerando válidos los IC del 95%.

La muestra del grupo de trasplante estaba formada por 88 niños, de los cuales 52 eran varones, un 59.1% (IC 95%: 48.25%-69.93%), y 36 eran mujeres (40.9%) (IC 95%: 30.07-51.75). Sus edades fueron categorizadas con cortes cada 5 años. Así, se aprecia que los 4 niveles establecidos se encontraban bastante equilibrados entre sí, con tasas desde el mínimo de 21.6% (19 casos) de los mayores de 15 años, hasta el máximo del 29.5% (26 casos) de los comprendidos entre los 11 y los 15 años (IC 95%: 19.45%-39.65%) La tabla 127 establece los intervalos de confianza en la muestra estudiada, respecto a edad, sexo, y tramos de edad, considerándose que la muestra es equilibrada. (Tabla 92)

Tabla 92: Composición de la muestra de casos trasplantados. N=88.

Variable	-	Categoría	Núm. de casos	%	I.C. 95 %	
					Lim. Inf.	Lim. Sup.
GÉNERO		Varones	52	59.1	48.25	69.93
		Mujeres	36	40.9	30.07	51.75
EDAD		< 5 años	21	23.9	14.39	33.34
		6-10 años	22	25.0	15.38	34.62
		11-15 años	26	29.5	19.45	39.65
		> 15 años	19	21.6	12.43	30.76

Igualmente, se analizó la idoneidad para el resto de variables contempladas, realizando una descriptiva general de todas ellas. Se presentan número de casos, porcentaje sobre la muestra y estimación del IC al 95% de la incidencia. Todas las variables médicas más importantes para nuestro estudio, fueron consideradas suficientes (Tabla 93).

Tabla 93: Descriptiva de la muestra de casos trasplantados. N=88. Variables clínicas.

Variable	-	Categoría	Núm. de casos	Incidencia %	I.C. 95 %	
					Lim. Inf.	Lim. Sup.
PATOLOGÍA		Atresia	47	53.4	42.42	64.40
		Metabolopatía	13	14.8	6.79	22.75
		Colestasis familiar	9	10.2	3.33	17.13
		Alagille	7	8.0	1.73	14.18
		Fallo hepático	6	6.8	0.98	12.65
		Tumor	4	4.5	1.25	11.23
		Cirrosis	2	2.3	0.28	7.97
CORTICOIDES		Sí toma	79	89.8	82.87	96.67
TACROLIMUS		Sí toma	66	75.0	65.39	84.62
CICLOSPORINA		Sí toma	17	19.3	10.50	28.14

Además, se determinaron los intervalos de confianza para las variables de higiene bucodental consignadas en el cuestionario odontológico. Se contemplan la visita o no al dentista, la frecuencia de las visitas, los hábitos de cepillado y su frecuencia, el uso de dentífrico y de colutorios. Se establece la incidencia y los intervalos de confianza para cada variable. Sus valores fueron considerados suficientes (Tabla 94.)

Tabla 94: Descriptiva de la muestra de casos trasplantados. N=88.
Variables de higiene dental.

Variable - Categoría	Núm. de casos	Incidencia %	I.C. 95 %	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.
VISITA AL DENTISTA Sí	68	77.3	67.95	86.60
ÚLTIMA VISITA 0-6 meses	14	15.9	7.70	24.12
7-12 meses	23	26.1	16.39	35.88
13-24 meses	22	25.0	15.38	34.62
>24 meses	9	10.2	3.23	17.13
Nunca	20	22.7	13.40	32.05
FRECUENCIA CEPILLADO 1 vez/día	36	40.9	30.07	51.75
2 veces/día	21	23.9	14.39	33.34
3 veces/día	12	13.6	5.90	21.38
Nunca	19	21.6	12.43	30.76
USA DENTRIFICO Sí	70	79.5	70.55	88.54
USA FLUOR Sí	23	26.1	16.39	35.88
Otro	16	18.2	9.56	26.81

Por último, los intervalos para las variables obtenidas en la exploración odontológica también se consideraron suficientes, con IC del 95% (Tabla 95)

Tabla 95: Descriptiva de la muestra de casos trasplantados. N=88. Variables odontológicas.

Variable	-	Categoría	Núm. de casos	Incidencia %	I.C. 95 %	
					Lim. Inf.	Lim. Sup.
INDICE DE PLACA		Bueno	53	60.2	49.43	71.02
		Moderado	29	33.0	22.57	43.34
		Malo	6	6.8	0.98	12.65
GINGIVITIS		Sí	47	53.4	42.42	64.40
		Encía sana	41	46.6	35.60	57.58
INDICE DE GINGIVITIS		Inflamación leve	24	27.3	17.40	37.15
		Inflamación moderada	16	18.2	9.56	26.81
		Inflamación severa	7	8.0	1.73	14.18
AGRANDAMIENTO GINGIVAL		Sí	19	21.6	12.43	30.76
		No sobrecrecimiento	69	78.4	69.24	87.57
AGRANDAM. GING.		Sobrecrem. leve	12	13.6	5.90	21.37
		Sobrecrem. moderado	7	8.0	1.73	14.18
DEFECTOS DESARROLLO ESMALTE		Sí	44	50.0	38.99	61.02
		Esm. normal	44	50.0	38.99	61.02
DEFECTO		Defecto verde/negro	15	17.0	17.05	25.47
		Opacidad blanco/crema	12	13.6	5.90	21.38
		Opacidad amarillo/marrón	9	10.2	3.33	17.13
		Hipoplasia leve	4	4.5	1.25	11.23
		Pozo hipoplasia	4	4.5	1.25	11.23
INDICE CARIES COD (N=56)		Muy bajo	44	78.6	66.93	90.21
		Bajo	2	3.6	0.44	12.31
		Moderado	1	1.8	0.04	9.55
		Alto	5	8.9	2.96	19.62
		Muy alto	4	7.1	1.98	17.29
INDICE CARIES CAOD (N=68)		Muy bajo	36	52.9	40.34	65.54
		Bajo	9	13.2	4.45	22.02
		Moderado	5	7.4	2.43	16.33
		Alto	11	16.2	6.69	25.66
		Muy alto	7	10.3	2.34	18.25

4.3.1.2 Análisis estadístico de las hipótesis planteadas

¿Los niños con trasplante presentan más caries en dientes temporales o permanentes?

Esta situación impide el uso de un test estadístico de contraste que nos genere un valor de P de significación en el que fundamentar la existencia, o no, de diferencias significativas y en consecuencia debemos responder a la pregunta solo desde los datos descriptivos.

Según los datos obtenidos en la exploración, en niveles muy bajos aparece un 78.6% de casos en COD y un 52.9% en CAOD, mientras que por el contrario con niveles muy altos o altos, se ha encontrado a un 16% de casos en COD y a un 26.5% en CAOD. Estos datos parecen estar indicando una tendencia hacia una mayor presencia de caries en dientes definitivos.

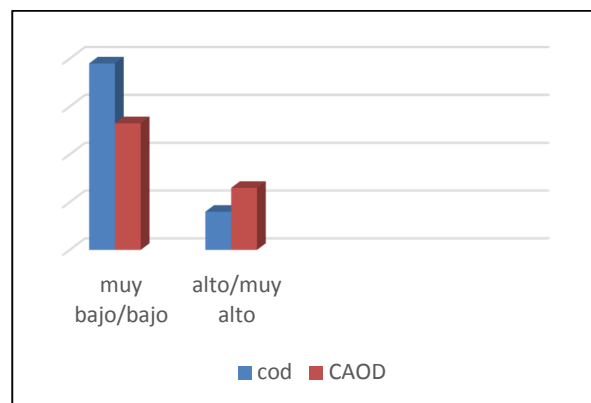


Figura 106: Índices CAOD y cod

¿Es significativa la correlación Toma de Corticoides-Presencia de gingivitis?

Su relación se correlacionó mediante el test Chi-cuadrado en tablas de contingencia. Se observó que tenían gingivitis algo más de la mitad de los casos tratados con corticoides, un 54.4% (43), y esta tasa es mayor que el 44.4% de casos que la presentaban sin tener

este tratamiento, pero aunque podría indicar una cierta tendencia, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p>.05$). La presencia de gingivitis, es leve en el 29.1% (23) de los tratados con corticoides y su incidencia disminuye a medida que aumenta la gravedad. Las diferencias con los no tratados con este principio activo, tampoco alcanza significación estadística ($p>.05$) (Tabla 96).

Tabla 96: Test Chi-Cuadrado. Asociación Gingivitis con Corticoides (N=88)

		Tratamiento con Corticoides		Chi ²	gl	P	OR (IC 95%)
		Si tiene	No tiene				
Gingivitis	Sí	54.4% (43)	44.4% (4)	0.324	1	.569 ^{NS}	1 (--)
	No	45.6% (36)	55.6% (5)				
Gingivitis	Encía sana	45.6% (36)	55.6% (5)	3.93	3	.269 ^{NS}	--
	Inflamación leve	29.1% (23)	11.1% (1)				
	Inflamación moderada	16.5% (13)	33.3% (3)				
	Inflamación severa	8.9% (7)	--				

N.S. = No significativo ($p>.05$)

Por tanto, el tratamiento con corticoides no se correlaciona con la presencia de gingivitis, ni tampoco con la gravedad de la misma.

¿Es significativa la correlación Toma de Tacrolimus-Presencia de gingivitis?

Con el mismo procedimiento estadístico, se observó que presentaban gingivitis el 48.5% (32 casos) de los pacientes con este tratamiento, tasa bastante menor que la de presencia de inflamación en los niños que no estaban siendo tratados con Tacrolimus (51:5%), aunque no llega a ser estadísticamente significativa ($p>.05$) pero podría estar indicando una cierta tendencia acerca de que con Tacrolimus existe menos gingivitis.

El índice de gingivitis revela un 22.7% de casos (15) con inflamación leve y un 18.2% (12) con medrada entre los sujetos tratados con este fármaco. Sigue sin encontrarse

diferencias significativas ($p>.05$) con respecto a los sujetos no tratados con el mismo (Tabla 97).

Tabla 97: Test Chi-Cuadrado. Asociación Gingivitis con Tacrolimus (N=88)

		Tratamiento con Tacrolimus		Chi ²	gl	P	OR (IC 95%)
		Si tiene	No tiene				
Gingivitis	Sí	48.5% (32)	68.2% (15)	2.57	1	.109 NS	1 (--)
	No	51.5% (34)	31.8% (7)				
Gingivitis	Encía sana	51.5% (34)	31.8% (7)	3.42	3	.331 NS	--
	Inflamación leve	22.7% (15)	40.9% (9)				
	Inflamación moderada	18.2% (12)	18.2% (4)				
	Inflamación severa	7.6% (5)	9.1% (2)				

N.S. = No significativo ($p>.05$)

No se puede por tanto, correlacionar el tratamiento con Tacrolimus con la presencia de gingivitis, ni con la intensidad de la misma, pero se puede hablar de una cierta tendencia a presentar menos gingivitis en los niños tratados con Tacrolimus respecto a los que toman otro inmunosupresor.

¿Es significativa la correlación Toma de Ciclosporina-Presencia de gingivitis?

Se ha comprobado que el porcentaje de casos que estando tratados con Ciclosporina, presentaba gingivitis era un elevado 76.5%, frente al 47.9% que la tenían sin que se les administrara ese tratamiento. En este caso, la diferencia sí tiene significación estadística para $p<.05$ (tabla 7). Los datos permite estimar una OR de presencia de gingivitis en función de esta medicación de 3.54 veces superior.

Al comparar el índice de gingivitis entre ambos grupos, se ha encontrado un 52.9% de inflamación leve en los tratados con ciclosporina frente al 21.1% en los no tratados; en el resto de grados los porcentajes son más igualados. Las diferencias no llegan a la

significación estadística ($p > .05$) pero se podría hablar de una casi significación ($p < .100$) que refuerza la conclusión inmediatamente anterior (Tabla 98).

Tabla 98: *Test Chi-Cuadrado.* Asociación Gingivitis con Ciclosporina (N=88)

		Tratamiento con Ciclosporina		Chi ²	gl	P	OR (IC 95%)
		Si tiene	No tiene				
Gingivitis	Sí	76.5% (13)	47.9% (34)	4.50	1	.034 *	3.54 (1.05 – 11.90)
	No	23.5% (4)	52.1% (37)				
Gingivitis	Encía sana	23.5% (4)	52.1% (37)	7.23	3	.065 ^{NS}	--
	Inflamación leve	52.9% (9)	21.1% (15)				
	Inflamación moderada	17.6% (3)	18.3% (13)				
	Inflamación severa	5.9% (1)	8.5% (6)				

N.S. = No significativo ($p > .05$) * = Significativo al 5% ($p < .050$)

Por tanto, sí existe correlación entre la administración de Ciclosporina y la presencia de gingivitis en estos pacientes. Sin embargo, no se correlaciona con la gravedad de la misma, aunque podría encontrarse una cierta tendencia.

- **¿Es significativa la correlación Toma de Tacrolimus-Agrandamiento gingival?**

El agrandamiento gingival se encontró presente solo en el 7.6% de los casos con tratamiento por Tacrolimus, que es un porcentaje mucho menor que el 63.6% de casos no tratados que lo presentaban. La diferencia entre grupos es altamente significativa para $p < .001$, y por tanto, el tratamiento no tendría ninguna significación ante el agrandamiento gingival, siendo la OR estimada de 0.05, es decir que los tratados tendrían una probabilidad de presentar agrandamiento 20 veces menor ($1/0.05$) que los no tratados. Al cruzar el índice de sobrecrecimiento gingival con el tratamiento con Tacrolimus se puede observar cómo se mantiene la significación ($p < .001$) ya que no

existe sobrecrecimiento en el 92.4% de los tratados frente al 36.4% de los medicados; y por el contrario el sobrecrecimiento es leve en el 40.9% y moderado en el 22.7% de los que sí toman Tacrolimus (Tabla 99).

Tabla 99: Test Chi-Cuadrado. Asociación Agrandamiento con Tacrolimus (N=88)

		Tratamiento con Tacrolimus		Chi ²	gl	P	OR (IC 95%)
		Si tiene	No tiene				
Agrandamiento gingival	Sí	7.6% (5)	63.6% (14)	30.63	1	.000**	0.05 (0.1 – 0.16)
	No	92.4% (61)	36.4% (8)				
Agrandam. Ging.	No sobrecrecim.	92.4% (61)	36.4% (8)	27.59	2	.000**	--
	Sobrecrecimiento leve	4.5% (3)	40.9% (9)				
	Sobrecrecimiento moderado	3.0% (2)	22.7% (5)				

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Por tanto, es estadísticamente significativo, que la toma de Tacrolimus como inmunosupresor no se relaciona con la presencia de agrandamiento gingival.

¿Es significativa la correlación Toma de Ciclosporina-Agrandamiento gingival?

Respecto a la relación entre el agrandamiento gingival y el tratamiento con ciclosporina, se observó presencia de agrandamiento en el 64.7% de los casos que tomaban este inmunosupresor, incidencia muy superior al 11.3% de los que presentaban agrandamiento y se encontraban en tratamiento con otro inmunosupresor. La diferencia es altamente significativa para p<.001 (tabla 9) y permite estimar una OR:14.4 veces superior (más probable).

Esta relación significativa (p<.001) se mantiene al comprobar que el sobrecrecimiento en los tratados con Ciclosporina era muy superior, encontrándose valores de 41.2% en el caso del agrandamiento leve y 23.5% en el moderado (Tabla 100).

Tabla 100: Test Chi-Cuadrado. Asociación Agrandamiento con Ciclosporina (N=88)

		Tratamiento con Ciclosporina		Chi ²	gl	P	OR (IC 95%)
		Si tiene	No tiene				
Agrandamiento gingival	Sí	64.7% (11)	11.3% (8)	23.14	1	.000**	14.44 (4.19 – 49.75)
	No	35.3% (6)	88.7% (63)				
Agrandam. Ging.	No sobrecrecim.	35.5% (6)	88.7% (63)	19.75	2	.000**	--
	Sobrecrecimiento leve	41.2% (7)	7.0% (5)				
	Sobrecrecimiento moderado	23.5% (4)	4.2% (3)				

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Por tanto, se puede asegurar que la toma de Ciclosporina está directamente relacionada con la presencia de sobrecrecimiento gingival y con la gravedad del mismo.

¿Existe correlación entre los D.D.E. y las enfermedades de base?

No se registran apenas casos asociados a metabolopatías, tumores, cirrosis y fallo hepático. El estudio global de todas las patologías no determina la existencia de una relación estadísticamente significativa, con $p > .05$. No obstante, se detectan un gran número de casos en las enfermedades que producen colestasis (Atresia de vías biliares, Síndrome de Alagille y colestasis familiar intrahepática), por lo que deberían ser consideradas como grupo en el estudio estadístico (Tabla 101).

Tabla 101: Test Chi-Cuadrado. Asociación entre Defectos del desarrollo del esmalte y Patología (N=88)

DDE / Patología	Atresia	Alagille	Colestasis familiar	Metabolopatía	Fallo hepático	Tumor	Cirrosis
Esmalte normal	48.9% (23)	37.5% (3)	55.6% (5)	84.6% (11)	50.0% (3)	100% (4)	100% (2)
Defecto verde/negro	27.7% (13)	12.5% (1)	--	7.7% (1)	--	--	--
Opacidad blanco/crema	17.0% (8)	--	11.1% (1)	7.7% (1)k	16.7% (1)	--	--
Opacidad amarillo/marrón	8.5% (4)	12.5% (1)	22.2% (2)	--	33.3% (2)	--	--
Hipoplasia leve	6.4% (3)	12.5% (1)	--	--	--	--	--
Pozo hipoplasia	2.1% (1)	25.0% (2)	11.1% (1)	--	--	--	--

Chi²=35.39; 30 gl; p=.229 (no significativo) R=.536

Si se centra por tanto el análisis exclusivamente en las tres patologías que producen colestasis, se observa una alta relación (.511) entre las variables, en gran parte debida a la mayor tasa de defectos verde/negro en Atresia (44.8%) respecto a las otras dos patologías. Asimismo, los pozos de hipoplasia se asocian sobre todo al Síndrome de Alagille (40%). Sin embargo, no se ha logrado significación estadística ($p > .05$) aunque sí existe una cuasi-significación ($p < .100$) que claramente indica una tendencia (Tabla 102).

Tabla 102: Test Chi-Cuadrado. Asociación entre Defectos del desarrollo del esmalte y Patología (N=64)

	Patología			Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
	Atresia	Alagille	Colestasis				
Defecto verde/negro	44.8% (13)	20.0% (1)	--	14.29	8	.075 NS	.511 (P=.099 NS)
Opacidad blanco/crema	27.6% (8)	--	25.0% (1)				
Opacidad amarillo/marrón	13.8% (4)	20.0% (1)	50.0% (2)				
Hipoplasia leve	10.3% (3)	20.0% (1)	--				
Pozo hipoplasia	3.4% (1)	40.0% (2)	25.0% (1)				

* = Significativo al 5% ($p < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Por tanto, aunque no es estadísticamente significativa la relación entre enfermedades que producen colestasis y la existencia de defectos de desarrollo del esmalte, sí se puede afirmar que existe una clara tendencia a la correlación entre defectos verde-negro y Atresia de vías biliares extrahepática. También es clara la tendencia que asocia el Síndrome de Alagille con la presencia de pozos de hipoplasia en el esmalte.

¿Existe relación entre los distintos DDE y dientes temporales? ¿Se relacionan con el cod?

No hay asociación que sea estadísticamente significativa con $p > .05$ entre los distintos defectos de desarrollo del esmalte y los dientes temporales, aunque el valor de su magnitud es alto (.613). En el detalle de las frecuencias, se observa que existe un

elevado número de casos con defecto verde/negro (13), todos ellos en CAOD muy bajo. Esta evidente asociación, sin embargo, no alcanza significación estadística (Tabla 103).

Tabla 103: Test Chi-Cuadrado. Asociación entre Defectos del desarrollo del esmalte e Índice caries COD (N=56)

DDE / CAOD	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
Esmalte normal	47.7% (21)	50.0% (1)	100% (1)	--	75.0% (3)
Opacidad blanco/crema	13.6% (6)	--	--	20.0% (1)	--
Opacidad amarillo/marrón	6.8% (3)	--	--	20.0% (1)	--
Hipoplasia leve	--	--	--	--	25.0% (1)
Pozo hipoplasia	2.3% (1)	--	--	40.0% (2)	--
Defecto verde/negro	29.% (13)	50.0% (1)	--	20.0% (1)	--

Chi²=24.30; 20 gl; p=.229 (no significativo) R=.613

Por tanto, aunque es evidente la relación entre defectos verde-negros y dientes temporales, no se encuentra significación estadística, así como tampoco se observa con el índice de caries. Sería necesario un análisis de un número de casos mucho mayor al recogido en el presente estudio.

¿Existe correlación entre los distintos grados de DDE y dientes permanentes? Se relaciona con el Índice CAOD?

Al relacionar la presencia de defectos de desarrollo del esmalte con los dientes permanentes, no se ha podido encontrar una asociación que sea estadísticamente significativa ($p > .05$) en ninguno de los grados de DDE, pero su valor es elevado (.516) en todos ellos. Además, los defectos se asocian con valores muy bajos de CAOD (Tabla 104).

Tabla 104: Test Chi-Cuadrado. Asociación entre Defectos del desarrollo del esmalte e Índice caries CAOD (N=68)

DDE / CAOD	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
Esmalte normal	58.3% (21)	33.3% (3)	80.0% (4)	36.4% (4)	42.9% (3)
Opacidad blanco/crema	11.1% (4)	44.4% (4)	20.0% (1)	27.3% (3)	--
Opacidad amarillo/marrón	8.3% (3)	22.2% (2)	--	18.2% (2)	28.6% (2)
Hipoplasia leve	2.8% (1)	--	--	9.1% (1)	28.6% (2)
Pozo hipoplasia	8.3% (3)	--	--	--	--
Defecto verde/negro	11.1% (4)	--	--	9.1% (1)	--
Chi²=25.73; 20 gl; p=.175 (no significativo) R=.516					

4.3.2. COMPARATIVA ENTRE GRUPO TRASPLANTE Y CONTROL

Para el estudio comparativo de ambos grupos, se empleó también el test Chi-cuadrado en tablas de contingencia, para contrastar los porcentajes de sujetos observados. Se acompañó con la estimación de la magnitud, o intensidad, de la relación, calculada con el coeficiente de contingencia o con Phi de Pearson según el caso; un valor $>.300$ ya indica una relación moderada y desde $.200$ se puede hablar de una relación aunque sea leve. Los resultados obtenidos se detallan a continuación.

¿Qué grupo acude más al dentista?

Se comprobó que las tasas de visitas al dentista son muy similares: 76.1% en los pacientes trasplantados y 71.4% en los sanos (tabla 14), por tanto no existen diferencias significativas con $p>.05$ entre los grupos y se concluye que ambos lo hacen por igual (Tabla 105).

Tabla 105: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Visita al dentista entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. Phi
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Visita al dentista	Sí	76.1% (67)	71.4% (65)	0.51	3	.474 NS	--
	No	23.9% (21)	28.6% (26)				

N.S. = No significativo ($p>.05$)

¿Qué grupo visitó más veces al dentista en el último año?

No se ha encontrado relación significativa ($p>.05$) entre el tiempo que ha transcurrido desde la última visita al dentista y la pertenencia a uno de los grupos. En el grupo de pacientes trasplantados, un 42% fueron al dentista en el último año, frente al 39.6% que los hicieron en el grupo de sanos. Se concluye que la diferencia no es significativa (Tabla 106).

Tabla 106: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Tiempo desde última visita al dentista entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Última visita	0-6 meses	15.9% (14)	12.1% (11)	4.46	4	.347 ^{NS}	--
	7-12 meses	26.1% (23)	27.5% (25)				
	13-24 meses	25.0% (22)	29.7% (27)				
	> 24 meses	10.2% (9)	3.3% (3)				
	Nunca	22.7% (20)	27.5% (25)				

N.S. = No significativo ($p>.05$)

¿Qué grupo se cepilla más los dientes?

Se observa que mientras los trasplantados se cepillan sobre todo 1 vez al día (40.9%) los niños del grupo control sano lo hace dos (39.6%) o tres veces (30.8%). Las diferencias son altamente significativas para $p<.001$ (tabla 16) por lo que se puede admitir que los pacientes trasplantados se cepillan menos que los sanos (Tabla 107).

Tabla 107: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Frecuencia de Cepillado entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Frecuencia	1 vez/día	40.9% (36)	23.1% (21)	21.01	3	.000**	.324 (P=.000**)
	2 veces/día	23.9% (21)	39.6% (36)				
	3 veces/día	13.6% (12)	30.8% (28)				
	No se cepilla	21.6% (19)	6.6% (6)				

** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

¿Qué grupo usa más el dentífrico?

Se observó que mientras un 79.5% de los trasplantados usaban dentífrico, también lo hacían el 94.5% de los niños del grupo control sano. Esta diferencia alcanza significación estadística para $p < .01$, de modo que se puede concluir que los niños trasplantados hacen un uso menor del dentífrico que los sanos. La intensidad de la relación es leve, y se corresponde con una OR de 4.42 (IC al 95%: 1.56 – 12.50) es decir que el uso de dentífrico es casi 4.5 veces menor en los niños con trasplante de hígado (Tabla 108).

Tabla 108: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Uso de dentífrico entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. Phi
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Usa dentífrico	Sí	79.5% (70)	94.5% (86)	8.94	1	.003**	.223 (P=.003**)
	No	20.5% (18)	5.5% (5)				

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

¿Qué grupo utiliza más el flúor?

Respecto al uso de flúor, se ha encontrado que lo usan un 26.1% de pacientes frente al 44% de niños del GC de sanos. Esta diferencia es estadísticamente significativa con $p < .001$ y una intensidad moderada. No obstante, un 18.2% de trasplantados usan otro enjuague; si se comparan los casos que no utilizan nada, vemos que son un 55.7% en el grupo trasplante y un 56% en el control, y por tanto no habría diferencias (Tabla 109).

Tabla 109: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Uso de flúor entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Uso de flúor	Sí usa	26.1% (23)	44.0% (40)	20.58	2	.000**	.321 (P=.000**)
	No usa	55.7% (49)	56.0% (51)				
	Usa otro enjuague	18.2% (16)	--				

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

¿Qué grupo presenta mayor Índice CAOD?

En el cruce de estas dos variables se ha encontrado una asociación significativa para $p < .05$. Se puede observar que el índice es menor (muy bajo o bajo) en el grupo de sanos, mientras que aparece como alto (16.2% o muy alto (10.3%) entre los trasplantados. La intensidad de esta relación es moderada baja, pero indica claramente una mayor presencia de caries en dientes permanentes de los niños trasplantados (Tabla 110).

Tabla 110: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Índice de caries en dientes definitivos entre pacientes/sanos (N=122)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
		Trasplantados N=68	Sanos N=55				
Índice CAOD	Muy bajo	52.9% (36)	63.6% (35)	10.89	4	.028 *	.286 (P=.028 *)
	Bajo	13.2% (9)	23.6% (13)				
	Moderado	7.4% (5)	5.4% (3)				
	Alto	16.2% (11)	3.6% (2)				
	Muy alto	10.3% (7)	3.6% (2)				

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

Podemos afirmar por tanto, que el índice CAOD es mayor en los dientes permanentes de los niños trasplantados que en el grupo control de niños sanos.

¿Qué grupo presenta mayor Índice cod?

Se ha encontrado una relación significativa para $p < .01$, con intensidad moderada (algo más elevada que la anterior). El porcentaje de cod muy bajo es elevado entre los pacientes trasplantados, y mayor que en los niños sanos, entre los que el índice es algo superior aún siendo aún bajo o moderado. En los niveles alto y muy alto, las tasas son similares entre grupos. Por tanto, se observa una cierta diferencia según la cual el índice cod es menor en el grupo de trasplantados (Tabla 111).

Tabla 111: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Índice de caries en dientes temporales entre pacientes/sanos (N=134)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
		Trasplantados N=56	Sanos N=76				
Índice COD	Muy bajo	78.6% (44)	53.9% (44)	15.07	4	.005**	.318 (P=.005**)
	Bajo	3.6% (2)	25.0% (19)				
	Moderado	1.8% (1)	9.0% (7)				
	Alto	8.9% (5)	6.5% (5)				
	Muy alto	7.1% (4)	5.2% (4)				

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Podemos afirmar por tanto, que el índice cod es menor en los dientes temporales de los niños trasplantados que en los sanos, mientras que, como hemos visto anteriormente, el índice CAOD es mayor en los pacientes receptores de trasplante que en el grupo control.

¿Qué grupo presenta mayor índice de placa?

Al contrastar el índice de placa entre los pacientes trasplantados y el grupo sano, no se ha encontrado una relación que se pueda considerar como significativa con $p>.05$ (tabla 21) por lo que se concluye que no hay diferencias entre los grupos, siendo similares los porcentajes entre ambos y estando la mayor parte de los sujetos (sobre el 60%) en el nivel “bueno” (Tabla 112).

Tabla 112: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Índice de placa entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Índice de placa	Bueno	60.2% (53)	60.4% (55)	1.15	2	.563 ^{NS}	--
	Moderado	33.0% (29)	28.6% (26)				
	Malo	6.8% (6)	11.0% (10)				

N.S. = No significativo (p>.05)

¿Qué grupo presenta mayor índice de gingivitis?

Se observa una mayor incidencia de gingivitis en los niños trasplantados (53.4%) que en los sanos (36.3%), con significación estadística para $p < .05$, con una magnitud leve, y que se corresponde con una OR de 2.02 (IC al 95%: 1.11 – 3.66), es decir que el riesgo de gingivitis es 2 veces mayor en niños trasplantados.

Cuando se contrasta el índice, se comprueba que la encía sana está más presente entre los niños sanos (63.7%), mientras que entre los trasplantados está claramente más presente la inflamación moderada (18.2%) y la severa (8%). Estas diferencias son significativas para $p < .01$ con una intensidad moderada baja, aunque superior a la encontrada anteriormente. En cualquier caso, es evidente que la gingivitis es un problema que está más asociado a los enfermos que a los sanos. (Tabla 113).

Tabla 113: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Índice de gingivitis entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Gingivitis	Sí tiene	53.4% (47)	36.3% (33)	5.32	1	.021 *	.172 (P=.021 *)
	No tiene	46.6% (41)	63.7% (58)				
Índice gingivitis	Encía sana	46.6% (41)	63.7% (58)	13.31	3	.004**	.263 (P=.004**)
	Inflamación leve	27.3% (24)	29.7% (27)				
	Inflamación moderada	18.2% (16)	5.5% (5)				
	Inflamación severa	8.0% (7)	1.1% (1)				

* = Significativo al 5% ($p < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

¿Qué grupo presenta mayor agrandamiento gingival?

En el contraste de la existencia de un agrandamiento gingival entre ambos grupos, se ha encontrado una diferencia altamente significativa para $p < .001$ (tabla 23) ya que el agrandamiento existe en 21.6% de casos trasplantados frente al 4.4% entre los sanos. La intensidad de la relación es muy elevada y equivale a una OR de 76.92 (IC al 95%: 25.64 – 250.00) es decir que el agrandamiento es unas 77 veces más probable en los pacientes

trasplantados. Además, se observa que existe un sobrecrecimiento leve (13.6%) o moderado (8%) claramente mayor en los pacientes trasplantados, diferencias que son altamente significativas para $p < .001$ (tabla 114).

Tabla 114: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en Agrandamiento gingival entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. de contingencia
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Agrand. gingival	Sí	21.6% (19)	4.4% (4)	101.48	1	.000**	.753 (P=.000**)
	No	78.4% (69)	95.6% (87)				
Agrand. Gingival	No sobrecrecim.	78,4% (69)	95.6% (87)	13.03	2	.001**	.260 (P=.000**)
	Sobrecre. leve	13.6% (12)	4.4% (4)				
	Sobrecre. moderado	8.0% (7)	0%				

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Por tanto, queda probado mediante el análisis estadístico, que el agrandamiento gingival, sobre todo leve y en menor grado severo, es más frecuente en niños receptores de trasplante hepático que en sanos.

¿Qué grupo presenta más defectos de desarrollo del esmalte?

Nuestros datos indican que existe una relación altamente significativa ($p < .001$) (Tabla 24) entre la presencia de defectos en el desarrollo del esmalte y la pertenencia al grupo de pacientes trasplantados. Así podemos admitir que la tasa de estos pacientes con DDE (50%) es significativamente superior a los sujetos sanos que también tienen estos defectos (20.9%). La intensidad de la relación es moderada, y se corresponde con una OR de 3.79 (IC 95%: 1.97 – 7.30) es decir que es 3.8 veces más probable tener DDE en caso de estar trapiantado (Tabla 115).

Tabla 115: Test Chi-Cuadrado. Diferencias en DDE entre pacientes/sanos (N=179)

		Grupo		Chi ²	gl	P	Intensidad de relación. Coef. Phi
		Trasplantados N=88	Sanos N=91				
Defectos D.E.	Sí	50.0% (44)	20.9% (19)	16.63	1	.000**	.292 (P=.000**)
	No	50.0% (44)	79.1% (72)				

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

4.4 RESUMEN DE RESULTADOS

Resultados en el grupo de trasplante

El estudio descriptivo de la muestra indica que la causa más frecuente de trasplante hepático en los niños estudiados fue la Atresia de vías biliares extrahepática.

El tratamiento inmunosupresor más frecuente fue la asociación de Tacrolimus con Corticoides. La mayor parte de los pacientes tenían instaurada también terapia con antimicrobianos.

Estadísticamente, existe cierta tendencia a mayor presencia de caries en dientes permanentes que en temporales entre los niños con trasplante hepático.

No hay significación estadística para relacionar la toma de corticoides con la presencia de gingivitis, ni con la gravedad de la misma. Se concluye que la toma de corticoides no se relaciona con la presencia de gingivitis.

Se observa estadísticamente cierta tendencia a que los niños en tratamiento con Tacrolimus presenten menos gingivitis que los no tratados con este inmunosupresor.

Existe clara significación estadística entre la administración de Ciclosporina y la presencia de gingivitis. Sin embargo, no se correlaciona con la gravedad de la misma, aunque se observa una cierta tendencia.

Es estadísticamente significativo que la toma de Tacrolimus no se relaciona con la presencia de agrandamiento gingival.

Se comprueba, con alta significación estadística, que la toma de Ciclosporina está directamente relacionada con la presencia de sobrecrecimiento gingival y con la gravedad del mismo.

No existe significación estadística en la relación de ciertas patologías hepáticas de base, como metabolopatías, tumores, fallo hepático agudo y cirrosis, con la presencia de defectos de desarrollo del esmalte (D.D.E.)

Existe una cuasi-significación estadística entre la presencia de D.D.E. y las enfermedades que producen colestasis. La relación es especialmente intensa entre Atresia de vías biliares extrahepática y coloración verdoso-negruzca de los dientes. También se observa relación entre el Síndrome de Alagille y la presencia de pozos de hipoplasia.

Existe una fuerte tendencia a la relación entre defectos de color verde-negro y dientes temporales, pero no se encuentra significación estadística. Tampoco se encuentra relación con el índice de caries.

No se encuentra significación en la correlación entre los distintos tipos de D.D.E. y dientes permanentes, siendo parecida la incidencia de todos ellos. Tampoco se correlacionan con el índice de caries.

Comparativa entre grupo trasplante y grupo control

No se observan diferencias estadísticamente significativas respecto a qué grupo acude al dentista con mayor frecuencia. Se concluye que ambos lo hacen por igual.

Tampoco existen diferencias en la frecuencia con que ambos grupos acuden a la consulta odontológica. Se concluye que lo hacen con la misma frecuencia.

Es estadísticamente significativo el hecho de que los pacientes con trasplante hepático se cepillan menos que los niños del grupo control (4.5 veces menos).

También tiene significación estadística que los niños trasplantados usan menos colutorios con flúor que los niños sanos del grupo control.

Es estadísticamente significativo que el índice CAOD es menor en niños sanos que en receptores de trasplante hepático. Se concluye, por tanto, que los niños trasplantados tienen un mayor número de caries en dentición permanente que los sanos.

Se comprueba que tiene significación estadística que el Índice COD es menor en pacientes con trasplante que en el grupo control. Se concluye que los niños receptores de trasplante hepático tienen menos caries en dentición temporal que los niños del grupo control.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al Índice de placa. El valor predominante para ambos grupos es “bueno”. Este dato contrasta con el señalado anteriormente de que los niños con trasplante se cepillan menos que los niños sanos.

Es significativo estadísticamente que los niños con trasplante hepático presentan un Índice de gingivitis más alto que los niños sanos, encontrándose un riesgo 2 veces mayor de padecerla.

Es altamente significativo que el agrandamiento gingival es 7.7 veces más probable en los casos de trasplante hepático que en el grupo control. El valor es especialmente alto para los valores “agrandamiento leve” y “agrandamiento moderado”.

Se comprueba estadísticamente, con significación alta, que los defectos de desarrollo del esmalte son 3.8 veces más frecuentes en niños con trasplante hepático que en los niños sanos del grupo control.

5.DISCUSIÓN

Ñ5.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

TAMAÑO MUESTRAL MENOR

Sheehy y cols en 2000, realizaron en el King's College Hospital, una revisión del estado de salud bucodental en 27 niños que habían recibido un trasplante de hígado, y los compararon con un grupo control de 27 niños sanos⁸⁴

Wondimu y cols, en 2001, estudiaron el sobrecrecimiento gingival presente, y su relación con la administración de inmunosupresores, en 30 niños suecos que habían recibido un trasplante hepático.⁸³

Lin y cols determinaron en Taiwan el estado de salud bucodental en un grupo de 34 niños de 6 años de edad, y realizaron un cuestionario sobre los hábitos de higiene dental, que fueron contestados por sus padres.¹²⁸

Davidovich y cols, en 2013, estudiaron la composición de la saliva y el ph en 36 pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático, y compararon los resultados con los obtenidos en un grupo control de 34 niños.⁸⁷

Ferrazano y cols, estudiaron en 2013 un grupo de 38 pacientes pediátricos sometidos a trasplante hepático, con una media de edad de 4 años y 6 meses, que se compararon con un grupo control de 78 niños sanos, y se valoraron todos los índices de salud oral y las patologías presentes.⁸²

Olzack-Kowalzyk y cols, describieron en 2012 el estado de los dientes y de los huesos en 25 niños con trasplante hepático y 23 con trasplante renal, y comparó los resultados obtenidos en ambos grupos.⁸⁶

Olzack-Kowalczyk y cols., en otro trabajo realizado en 2012, también estudiaron la salud oral y la función hepática en 35 niños con cirrosis hepática en lista de espera para trasplante, y relacionaron las patologías orales con la enfermedad de base.⁸⁵

Shiboski y cols, en 2009, realizaron una encuesta con 60 receptores infantiles de trasplante hepático, y valoraron la utilización de los servicios dentales, además de describir las patologías más frecuentes en ellos.⁸⁹

Díaz-Ortiz y cols, exploraron en 2004, a 53 pacientes adultos para realizar un estudio de su salud bucodental y de las patologías asociadas.¹²⁹

Helenius-Hietala y cols, realizan en 2013 un estudio sobre la salud oral en 84 receptores adultos de trasplante hepático.¹⁰⁷

TAMAÑO MUESTRAL MAYOR

Shibosky y cols, realizaron también en 2009 un estudio transversal con 133 niños, en los que estudiaron el sobrecrecimiento gingival, y su relación con la administración de Ciclosporina o Tacrolimus como inmunosupresores.⁸⁸

Ng y cols, describieron las condiciones de salud y calidad de vida de 167 pacientes sometidos a trasplante hepático durante los 10 últimos años, en el Hospital de niños enfermos de Toronto ⁸

Hood y cols, en 2002, evaluaron el grado de hiperplasia gingival en 236 pacientes con trasplante hepático en el Hospital Presbiteriano de Chicago.¹⁰⁸

Vivas y cols, han descrito en 2013, lesiones granulomatosas asociadas con el tratamiento inmunosupresor en 251 niños trasplantados hepáticos¹¹⁸

TAMAÑO MUESTRAL DEL PRESENTE ESTUDIO

Respecto al tamaño muestral de la población de estudio, en el presente trabajo, el grupo de pacientes con trasplante hepático la componían un total de 88 niños, que estaban siendo tratados en un hospital de referencia nacional. El grupo control estaba formado por 91 niños sanos. Ello supone un total de 179 niños explorados. A efectos de la comparativa entre tamaño de muestra consideramos únicamente el grupo de niños con trasplante (88). Observamos que el grupo de nuestro estudio, se sitúa en un tamaño muestral alto con respecto a la bibliografía revisada (Tabla 116).

AUTOR	TAMAÑO MUESTRA	TAMAÑO CONTROL	ESTUDIO	LUGAR	AÑO
Sheehy	27	27	Salud bucodental	Reino Unido	2000
Wondimu	30		Crecimiento gingival	Suecia	2001
Lin	34		Salud bucodental	Taiwan	
Davidovich	36	34	Composición salival		2013
Ferrazano	38	78	Salud bucodental	Italia	2013
Olzac-Kowalzyk	25 Trasplante hepático	23 Trasplante renal	Salud bucodental	Polonia	2012
Olzac-Kowalzyk	35	No	Patología bucodental/ enfermedad de base	Polonia	2012
Shiboski	60	No	Utilización servicios dentales / patologías	U.S.A.	2009
Díaz-Ortiz	53 adultos	No	Salud bucodental	España	2004
Helenius-Hietala	84 adultos	No	Salud oral		2013
Este estudio	88	91	Salud oral / Patologías	España	2015
Shiboski	133	No	Agrandamiento gingival	U.S.A	2009
Ng	167	No	Salud y calidad de vida	Canadá	
Hood	236	No	Hiperplasia gingival	U.S.A.	2002
Vivas	251	No	Lesiones granulomatosas		2013

Tabla 116: Comparación entre los tamaños muestrales

5.2 METODOLOGÍA

Para la evaluación del **índice de caries** en la población infantil objeto de este estudio, se utilizó el Índice CAOD y cod según los criterios establecidos por la WHO. Este método fue el empleado en todos los demás casos revisados en la bibliografía, como Ferrazano,⁸² Sheehy,⁸⁴ Olzack,⁸⁵ Shiboski,⁸⁹ y Lin,¹²⁸ También es el índice de referencia en estudios similares realizados en adultos por Díaz-Ortiz¹²⁹. Algunos autores como Ferrazano⁸² realizaron también radiografías de aleta de mordida. (Tabla 117)

AUTOR	INDICE CRIES
Este estudio	CAOD/cod(WHO)
Ferrazano	CAOD/cod(WHO)
Sheehy	CAOD/cod(WHO)
Olzak-Kowalcki	CAOD/cod(WHO)
Shiboski	CAOD/cod(WHO)
Lin	CAOD/cod(WHO)
Díaz-Ortiz	CAOD/cod(WHO)

Tabla 117: Comparación de Índices CAOD y cod

Para determinar la existencia de **placa bacteriana** en la superficie del diente, se empleó el Índice de placa simplificado de Silness y Løe^{121,124}. Este mismo método fue utilizado por Ferrazano,⁸² Sheehy,⁸⁴ Olzack⁸⁵, Shiboski,⁸⁹ y Lin,¹²⁸ en pacientes pediátricos.

También se referencia en estudios en adultos, como los llevados a cabo por Helenius-Hietala¹⁰⁷ y Díaz-Ortiz¹²⁹. Otros autores como Wondimu,⁸³ emplean revelador de placa y utilizan el índice de Greene-Vermillion (Tabla 118).

AUTOR	INDICE PLACA
Este estudio	Silness y Löe (reducido)
Ferrazano	Silness y Löe (reducido)
Sheehy	Silness y Löe (reducido)
Olzak-Kowalcki	Silness y Löe (reducido)
Shiboski	Silness y Löe (reducido)
Lin	Silness y Löe (reducido)
Díaz-Ortiz	Silness y Löe (reducido)
Wondimu	Green-Vermillion (revelador placa)

Tabla 118: Comparación de Índices CAOD y cod

La **inflamación y sangrado gingival** se evaluaron con el índice gingival simplificado de Silness y Löe¹²⁴, método empleado también por Ferrazano,⁸² Sheehy,⁸⁴ Olzak,⁸⁵ Shiboski,⁸⁹ y Lin.¹²⁸ Wondimu⁸³ y cols, utilizan el sangrado gingival (Tabla 119)

AUTOR	INDICE GINGIVITIS
Este estudio	Silness y Löe (reducido)
Ferrazano	Silness y Löe (reducido)
Sheehy	Silness y Löe (reducido)
Olzak-Kowalcki	Silness y Löe (reducido)
Shiboski	Silness y Löe (reducido)
Lin	Silness y Löe (reducido)
Wondimu	Sangrado gingival

Tabla 119: Comparación de Índices de Placa

La presencia de **defectos de desarrollo del esmalte**, fue valorado en este estudio mediante el Índice D.D.E. de Clarkson,¹²⁶ al igual que Ferrazano,⁸² Sheehy,⁸⁴ y Olzak⁸⁵. Otros investigadores, como Amaral⁹⁹ y Carrillo¹⁰¹ realizan determinaciones histológicas, mientras que otros como Battineni⁹⁵ emplean únicamente la exploración visual. Algunos como Lin,¹²⁸ se basan en la toma de radiografías que son observadas por dos evaluadores diferentes, y otros como Arora,¹⁰² y Al-Mutawa,⁹⁴ no especifican el método empleado (Tabla 120)

AUTOR	INDICE D.D.E.
Este estudio	Clarkson
Ferrazano	Clarkson
Sheehy	Clarkson
Olzak-Kowalcki	Clarkson
Amaral	Histología
Carrillo	Histología
Battineni	Exploración visual
Lin	Radiografías
Arora, Al-Mutawa	No especifican

Tabla 120: Comparación de Índices D.D.E.

El **sobrecrecimiento gingival** fue evaluado con el Índice de Aas,¹²⁷ como Sheehy,⁸⁴ Shiboski,⁸⁹ y Lin.¹²⁸ Otros, como Olzak^{85,86} y cols utilizaron el sondaje periodontal, en el que cuando la profundidad del sondaje era mayor de 4 mm, en ausencia de bolsa, se consideraba que existía sobrecrecimiento gingival. Este método fue empleado también por Wondimu⁸³ y cols. (Tabla 121).

AUTOR	INDICE CRECIMIENTO GINGIVAL
Este estudio	Aas
Sheehy	Aas
Shiboski	Aas
Lin	Aas
Olzak-Kowalcki	Profundidad de bolsa al sondaje
Wondimu	Profundidad de bolsa al sondaje

Tabla 121: Comparación de Índices de crecimiento gingival

Se concluye que excepto en los índices de caries, en los que existe coincidencia, existe una gran variación en los índices empleados en el resto de registros, lo que puede plasmarse en resultados diferentes e incluso discrepantes en estudios similares.

5.3 RESULTADOS

5.3.1. CUESTIONARIO DE SALUD ORAL

VISITAS AL DENTISTA. FRECUENCIA: En este estudio, un 76.1% de los niños con trasplante contestaron que recibían atención bucodental de forma habitual. Asimismo, la fecha de la última visita había tenido lugar en el último año en un 42.0% de los casos. Los niños sanos acudían al dentista de forma regular en un 71.4%, y en el último año lo habían hecho un 39.6%. No se observan diferencias estadísticamente significativas respecto a qué grupo acude más a consulta. Se concluye que ambos lo hacen por igual. Tampoco existen diferencias en la frecuencia de las visitas odontológicas.

El porcentaje obtenido por Ferrazano⁸² y cols., es menor, con sólo un 24.36% de visitas a la consulta dental en los niños con trasplante. También es menor la atención odontológica en los niños del grupo control, un 21.05%.

Shiboski⁸⁹ y cols muestran cifras muy paracidas a las nuestras, con un 72% de los pacientes trasplantados que habían acudido al dentista alguna vez, La frecuencia de visitas al dentista en el último año trasplantados es bastante superior, ya que consigna cifras del 81% en el último año.

Vargas¹³⁰ y cols obtuvieron datos mayores que los del presente estudio, con porcentajes de atención bucodental en los niños receptores de trasplante hepático, del 77%.

En nuestro trabajo, se corresponden los elevados porcentajes de visitas al odontólogo que encontramos en el cuestionario, con los niveles de salud bucodental que se obtuvieron al realizar la exploración odontológica, y con los resultados del análisis estadístico, tanto en el grupo de pacientes trasplantados, como en el grupo de niños sanos (Tabla 122).

AUTOR	FRECUENCIA VISITA DENTISTA
Este estudio	76%
Ferrazano	24.3%
Shiboski	72%
Vargas	77%

Tabla 122: Comparación de frecuencia visitas al dentista

FRECUENCIA DE CEPILLADO. USO DE DENTÍFRICOS Y COLUTORIOS:

En este estudio, un 78.4% se lavaban los dientes y de ellos, un 40.9% de los niños trasplantados referían que lo hacían al menos una vez al día, frente al 21.6% que afirmaban no hacerlo nunca. Respecto al uso de dentífricos con flúor, nuestros pacientes contestaron afirmativamente en un 79.5%, mientras que un 20.5% no lo hacían o no contestaban a la pregunta. Además, la frecuencia de cepillado era menor en los receptores de trasplante respecto a los niños sanos, que se cepillaban al menos dos veces al día en un 39.6%, y tres veces un 30.8%. Respecto al uso de colutorios con flúor, en el presente estudio sólo los utilizaban el 26.1% de los niños trasplantados y el 44% de los sanos. No obstante, un 18.2% de los niños con trasplante empleaban otro colutorio, que en el 100% de los casos era clorhexidina. Fue estadísticamente significativo el hecho de que los pacientes con trasplante hepático se cepillaban menos que los niños del grupo control (4.5 veces menos). También tuvo significación estadística que los niños trasplantados usaban menos colutorios con flúor que los niños sanos del grupo control. Ferrazano⁸² y cols., encuentran porcentajes mucho menores respecto a los hábitos de cepillado, ya que en su trabajo, sólo el 18.42 % de los niños receptores de trasplante de hígado se lavaban los dientes al menos una vez al día.

Shiboski⁸⁹ y cols., en su estudio, dan un porcentaje de 42% de niños con malos hábitos de cepillado, con un 58% de niños con cepillado de 1 o 2 veces al día. Estos datos son algo mayores que los obtenidos en este estudio. No se preguntó acerca del uso de dentífricos o colutorios con flúor.

Sheehy⁸⁴, establece que los hábitos de higiene oral en los niños receptores de trasplante hepático es mala y debe ser mejorada, pero no aporta porcentajes en su estudio.

La última Encuesta de Salud Oral en España, realizada por Llodrá Calvo¹³¹ y cols.en 2012, con datos recogidos en 2010, aporta información sobre los hábitos de cepillado de niños sanos de 12 y 15 años, con un 67.9% de niños de 12 años que refieren cepillarse los dientes al menos una ve al día o más, y un 71.7 % de mayores de 15 años que afirman lo mismo.

Estos porcentajes son mayores que los recogidos en este estudio, pero sólo reflejan los datos en dentición permanente. En nuetras muestras, el grupo de trasplante que se encontraba en dentición permanente refirió una frecuencia de cepillado de al menos una vez al día en un 38.70% de los casos, y el grupo control lo hacía en un 23.1%, por lo que los resultados obtenidos son menores. Por otra parte, en la Encuesta de salud oral, en torno a un 93.5 % utilizan pasta dentífrica con flúor, siendo un porcentaje también mayor que el de los niños trasplantados revisados en el presente trabajo (79.5%), pero que es similar al obtenido en niños sanos (94.5%) (Tabla 123).

AUTOR	CEPILLADO AL MENOS UNA VEZ AL DÍA	USO DENTÍFRICOS CON FLÚOR
Este estudio	76%	79.5%
Ferrazano	18.42	No datos
Shiboski	58%	No datos
Encuesta Salud Oral España 2010 (niños mayores de 12 años)	67.9%	93.5%

Tabla 123: Comparación de frecuencia de cepillado

5.3.2. PREVALENCIA DE CARIES

En este estudio, un 52.9% de los niños trasplantados presentaban valores muy bajos de CAOD (entre 0 y 1.1), y sólo un 10.3% tenían valores muy altos (mayor de 6.5) según la escala de la WHO. Respecto al cod, se encontró que un 78.6% de los pacientes trasplantados tenían valores muy bajos, y solamente un 7.1% de ellos tenían valores muy altos. En los niños sanos, en un 63.3% de ellos, el nivel de CAOD era muy bajo, y sólo un 3.6% correspondía al valor muy alto. Respecto al cod en el grupo control, un 53.9% tenía valores muy bajos, y sólo en un 5.2%, los valores eran muy altos.

En el análisis estadístico, es significativo que el índice CAOD es menor en niños sanos que en receptores de trasplante hepático. Se concluye, por tanto, que los niños trasplantados tienen un mayor número de caries en dentición permanente que los sanos. También se comprueba que tiene significación estadística que el Índice cod es menor en pacientes con trasplante que en el grupo control. Se concluye que los niños receptores de trasplante hepático tienen menos caries en dentición temporal que los niños del grupo control.

Sheehy⁸⁴ y cols. en un estudio realizado en el King's College de Londres, con 27 receptores de trasplante hepático y 27 niños sanos, obtienen datos muy bajos de CAOD (0.8) y cod (2.3) en el grupo de trasplante. Asimismo, encuentra resultados muy similares en los niños sanos. Los resultados de su trabajo se aproximan a los obtenidos en este estudio.

Davidovich⁸⁷ y cols, en un estudio con 36 niños con trasplante hepático y 34 controles encuentra niveles de caries muy parecidos en ambos grupos. Estos resultados son similares a los del presente estudio, pero no distingue entre dentición temporal y

permanente, donde nosotros sí encontramos diferencias entre niños trasplantados y sanos.

Wondimu⁸³ y cols., encuentran un CAOD muy bajo en niños suecos trasplantados, en tratamiento con Ciclosporina (2.0), y todavía más bajos en los tratados con Tacrolimus (1.2). Los valores de los tratados con Tacrolimus son similares a los de los niños sanos. Estos datos se aproximan a los que hemos obtenido en nuestra muestra, aunque son algo más elevados en el caso de Wondimu

Sin embargo, Olzack⁸⁶ y cols., al comparar en Polonia 23 niños con trasplante de hígado con otros 25 receptores de riñón, encuentra porcentajes mucho mayores de caries, con un 80% en los trasplantes hepáticos y 86.9% en el caso de los renales. En otro estudio realizado también por Olzack⁸⁵ y cols., en niños con cirrosis a la espera de trasplante, los valores encontrados son también muy altos, con cod de 6.67 y CAOD de 10.44. Estos valores son sensiblemente mayores que los obtenidos en el presente estudio.

También Shiboski⁸⁹ y cols., encontraron valores mayores en niños americanos, con al menos un 43% de casos con afectación de un diente o más a los 6 meses del trasplante. Este estudio se realizó en pacientes con nivel socioeconómico medio-bajo, lo que puede explicar los resultados obtenidos, que son mayores que los nuestros, ya que la muestra del presente estudio, engloba pacientes de cualquier procedencia social.

Existen muchas discrepancias con el estudio de Ferrazano⁸² y cols., en 38 niños napolitanos con trasplante hepático, que se compararon con 78 sanos. Este autor encontró una prevalencia de caries del 78.95% en el grupo de trasplante, de los cuales un 46% precisaban tratamiento pulpar, y un 39.7% en niños sanos. Estos datos difieren de los obtenidos en este estudio y son sensiblemente superiores en ambos grupos.

Por último, en los resultados de la Encuesta de salud oral en España, realizada por Llodrá Calvo¹³¹ y cols., del año 2010, se obtienen valores medios del 45.75 % de prevalencia de caries en los niños entre 5 y 15 años. Este valor es superior al obtenido en nuestra muestra para ambos grupos (Tabla 124).

AUTOR	Índice de caries en niños con trasplante	Índice de caries en niños sanos
Este estudio	52.9% CAOD muy bajo 78.6% cod muy bajo	63.3% CAOD muy bajos 53.9% cod muy bajos
Sheehy	Muy bajos	Muy bajos
Davidovich	Muy bajos	Muy bajos
Wondimu	Muy bajos	No datos
Olzack_ Kowalcki	80% muy altos	No datos
Shiboski	43% bajos	No datos
Ferrazano	78% con caries (46% con lesión pulpar)	39.7% con caries
Encuesta Salud Oral España 2010	No datos	45.75% con caries

Tabla 123: Comparación de resultados de Índices de caries

5.3.3. ÍNDICE DE PLACA Y GINGIVITIS

En este estudio, los resultados obtenidos en los índices de placa fueron muy similares en el grupo de trasplante y el grupo control. Los índices de placa en los niños trasplantados eran buenos en un 60.22%, y fueron malos sólo en un 6.8% de los casos. Respecto al Índice de gingivitis, existía inflamación de la encía en el 53.4% de los pacientes, pero sólo en un 6.8% era severa.

En los niños sanos, el índice de placa se consideró bueno en el 60.4%, mientras que la inflamación gingival se presentó en el 36.3% de los niños, pero sólo era severa en un 1.1% de los casos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al Índice de placa. El valor predominante para ambos grupos fue “bueno”. Se concluyó por tanto que el índice de placa era similar. Sin embargo, sí fue significativo estadísticamente que los niños con trasplante hepático presentaban un Índice de gingivitis más alto que los niños sanos, encontrándose un riesgo 2 veces mayor de padecerla.

Sheehy⁸⁴ y cols., en la serie del King’s College Hospital, encontraron también que los niveles de placa eran muy parecidos en los niños trasplantados y los niños sanos. Los valores en su estudio fueron muy similares a los nuestros, con índices de placa buenos en el 52.7% de los pacientes con trasplante, y 57.2% en los controles.

Respecto al Índice de gingivitis, la inflamación se encontraba presente en el 39.1 % de los niños trasplantados, y en el 47.5% del grupo control, por lo que obtuvieron una prevalencia ligeramente mayor en los niños sanos, mientras que en nuestra muestra la inflamación era mayor en los niños trasplantados.

Shiboski⁸⁹ y cols., en su estudio en niños americanos y su uso de los servicios dentales, detectaron niveles de placa del 34.3 % en los receptores de trasplante hepático, siendo también similares a los obtenidos en nuestra muestra, donde presentaban valores moderados o malos el 39.6% de los pacientes explorados. No aportaban datos sobre el índice de gingivitis.

Wondimu⁸³ y cols., en su estudio en niños suecos, observaron un índice de placa moderado en el 40.62% de los 32 niños explorados. Sus índices de sangrado gingival son

bajos. Comparan los resultados con un grupo control de niños sanos, observando resultados similares. Estos datos se aproximan a los obtenidos en el presente estudio.

Davidovich⁸⁷ y cols., detectaron valores mayores de gingivitis en 36 pacientes infantiles con trasplante hepático, y lo relacionaron con la existencia de un pH salival más alto y una mayor presencia de cálculo (Tabla 125).

AUTOR	INDICE PLACA TRASPLANTADOS	INDICE PLACA SANOS	INDICE GINGIVITIS TRASPLANTADOS	INDICE GINGIVITIS SANOS
Este estudio	60.22% bueno	60.4% bueno	53.45% presenta	36.3% presenta
Sheehy	52.7% bueno	57.2% bueno	39.1% presenta	47.5% presenta
Shiboski	68.4% bueno	No datos	No datos	No datos
Wondimu	59.38% bueno	No datos	Bajos	No datos
Ferrazano	60.5% bueno	74.4% bueno	44.7% presenta	28.2%
Olzack-Kowalzyk	No datos	No datos	62% presenta	No datos
Encuesta Salud Oral España 2010	No datos	No datos	No datos	55.16%

Tabla 125: Comparación de resultados de Índices de placa

Parecidos a este estudio son también los resultados que obtienen Ferrazano⁸² y cols., en su estudio en 38 niños italianos receptores de trasplante de hígado y 78 controles sanos, con presencia de placa en el 39.5% de los pacientes trasplantados y el 25.6% de los niños sanos. Los niveles de gingivitis también se aproximan a nuestros resultados con inflamación en el 44.7% de los niños trasplantados y el 28.2% de los niños sanos.

El estudio de Olzack⁸⁵ en niños con cirrosis y en espera de un trasplante hepático, obtiene sin embargo, datos muy diferentes y sensiblemente superiores a los del presente estudio, ya que detecta gingivitis en un 62.8% de los pacientes explorados.

Por último, los datos de la Encuesta de salud oral en España de Llodrá-Calvo¹³¹, expresan los valores únicamente para niños de 15 años, encontrando un 22% de ellos con encía sana. En el presente trabajo, los pacientes en dentición permanente con encía sana representaban el 45.16% del total de niños de esa edad, siendo por tanto menor.

5.3.4. RELACIÓN ENTRE INMUNOSUPRESOR, PLACA Y GINGIVITIS.

En el presente estudio, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la toma de corticoides y la presencia de gingivitis, ni tampoco con la gravedad de la misma, pero si se observó cierta tendencia a que los niños en tratamiento con Tacrolimus presentaran menos gingivitis que los no tratados con este inmunosupresor. Sí se comprobó estadísticamente la relación entre la administración de Ciclosporina y la presencia de gingivitis, ya que el 76.5% de los pacientes tratados con este inmunosupresor la presentaban. Sin embargo, no se encontró relación con la gravedad de la misma.

Ferrazano⁸² y cols, también encontraron relación entre la presencia de gingivitis y la terapia inmunosupresora, aunque en su serie establece relación con el Tacrolimus, mientras que en este estudio los pacientes tratados con este fármaco presentan menos inflamación.

Hood¹⁰⁸ y cols, al igual que en nuestro estudio, relacionan la presencia de gingivitis con la administración de Ciclosporina y constatan su mejoría con instauración de higiene

adecuada y tratamiento con tartrectomía. La mejora es aún mayor al cambiar el tratamiento inmunosupresor a Tacrolimus.

Wahlstrom¹⁰⁶ y cols, también demostraron la asociación de gingivitis a los tratamientos con ciclosporina y constataron la mejoría con tratamientos con antibióticos como la azitromicina.

Olzack⁸⁶ y cols en un estudio en niños con trasplante hepático y renal, encontraron también relación entre los niveles de gingivitis y cálculo con los tratamientos con Ciclosporina. (Tabla 126).

AUTOR	RELACIÓN GINGIVITIS CICLOSPORINA	Y RELACIÓN GINGIVITIS TACROLIMUS
Este estudio	SI	NO
Ferrazano	No datos	SI
Hood	SI	NO
Wahlstrom	SI	NO
Olzack-Kowalkiz	SI	NO
Wright	SI	NO
Sheehy	SI	NO
Shiboski	Si	NO
Wondimu	SI	NO
Lin	SI	NO

Tabla 126: Comparación de resultados entre inmunosupresor, placa y gingivitis.

5.3.4. AGRANDAMIENTO GINGIVAL. RELACIÓN CON INMUNOSUPRESORES

Wright¹³² y cols., en un estudio sobre los efectos que produce la Ciclosporina administrada como inmunosupresor en los trasplantes sólidos en niños, establece que la prevalencia de la hiperplasia gingival se sitúa entre el 8% y el 100% de los casos. El rango establecido es por tanto muy amplio.

Hood¹⁰⁸ y cols., en un estudio con 236 pacientes con trasplante hepático y renal, detectaron un 47.88% de ellos con hiperplasia gingival severa y relación clara con la administración de Ciclosporina. Estas cifras son similares a las obtenidas en nuestro estudio. Por otra parte, no encontró relación con la concentración de Ciclosporina en sangre. Encontró disminución en el crecimiento gingival tras la administración de Azitromicina. En nuestra serie, ningún paciente recibió este antibiótico macrólido, pero el 95.45% tenían pautada la administración de algún antimicrobiano.

Sheehy⁸⁴ y cols., encontraron agrandamiento gingival en el 41% de los niños con tratamiento con Ciclosporina en el estudio realizado en el King's College Hospital y 0% en los pacientes en tratamiento con Tacrolimus. Sus resultados son algo inferiores a los del presente estudio.

Shiboski⁸⁹ y cols., en un estudio con 133 niños receptores de trasplante hepático o renal, observaron sobrecrecimiento gingival en un 60% de los casos en tratamiento con Ciclosporina. Estos resultados son similares a los de nuestra muestra.

En otro trabajo realizado también por Shiboski⁸⁸ y cols., en 142 niños con trasplante de órganos sólidos y tratamiento con Ciclosporina, los datos de hiperplasia fueron algo menores, en torno al 25% de los casos. Estos resultados son menores que los nuestros

Funakoshi⁷⁹ y cols., describieron también hiperplasia en la zona anterior maxilar en un estudio con 5 niños con trasplante hepático y tratamiento con Ciclosporina.

Wondimu⁸³ y cols., en un estudio en 30 niños suecos con trasplante hepático, observaron que los tratados con Ciclosporina, tenían sobrecrecimiento gingival en el 35% de los casos. Este resultado es menor que el observado en el presente trabajo.

Olzack⁸⁶ y cols exploraron a 25 niños con trasplante hepático y 23 con trasplante renal. De ellos, 20 se encontraban en tratamiento con Ciclosporina. No da el porcentaje de casos con hiperplasia, pero sí encuentra relación entre crecimiento gingival y la toma del inmunosupresor, como encontramos en nuestro trabajo, y también una relación directamente proporcional a los niveles séricos.

En nuestro estudio, no se encontró una relación estadísticamente significativa con el índice de placa, pero sí se pudo establecer una correlación entre el agrandamiento gingival y el grado de inflamación de la encía. Sin embargo, Lin¹³³ y cols en un estudio realizado sobre 24 niños menores de 4 años, encontró también que estadísticamente era significativa la asociación entre agrandamiento gingival y ciclosporina, y que no se relacionaba con la edad, y género, pero negaba la relación con la inflamación gingival, aunque sí encontró que tenía significación la relación con el índice de placa, lo que difiere de los resultados obtenidos en el presente estudio.

Respecto a la relación con el Tacrolimus, en el presente estudio, un 21.6% de los niños receptores de trasplante hepático presentaban agrandamiento gingival, y de ellos, sólo se detectó sobrecrecimiento en el 7.6% de pacientes a los que únicamente se administraba Tacrolimus como inmunosupresor. No se encontró relación significativa estadísticamente entre agrandamiento gingival y administración de Tacrolimus.

Shiboski⁸⁸ y cols, en una exploración realizada a 142 pacientes con trasplante hepático y renal, que se encontraban en tratamiento inmunosupresor con Ciclosporina o Tacrolimus, sólo detectó un 13% de niños con algún grado de sobrecrecimiento gingival, cuando el Tacrolimus era el fármaco de elección para prevenir el rechazo del injerto. Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio en el Hospital de Londres, no encontraron ningún caso de sobrecrecimiento gingival en los pacientes a los que se administraba Tacrolimus como inmunosupresor. Estos datos son algo más bajos que los obtenidos en el presente trabajo

Wondimu⁸³ y cols. en un estudio realizado en 30 niños suecos con trasplante de hígado, encontraron que de los 13 que se encontraban en tratamiento con Tacrolimus, no había ningún caso que presentara sobrecrecimiento gingival. Estos datos son algo inferiores a los detectados en este trabajo. Otros autores, como Ferrazano⁸² y Olzack,⁸⁶ no dan datos por lo que no podemos establecer una comparación. (Tabla 127).

AUTOR	AGRANDAMIENTO GINGIVAL Y CICLOSPORINA
Este estudio	64.7%
Wright	8-100%
Hood	47.88
Sheehy	41%
Shiboski	60%
Wondimu	35%
Olzack	Si, pero no establece %
Lin	¿?????

Tabla 127: Comparación entre inmunosupresor y agrandamiento gingival

5.3.7 DEFECTOS DE DESARROLLO DEL ESMALTE. TINCIONES DENTARIAS

En el presente estudio, se encontró que un 50.00% de los niños sometidos a trasplante hepático presentaban algún tipo de defecto de desarrollo del esmalte. Las coloraciones blancas, amarillentas y marrones afectaban a un 23.8% del total de pacientes explorados, mientras que las hipoplasias afectaban a un 9.0% de los niños, siendo severas en un 4.5% de los casos. Respecto a la coloración verdosa-negrucza, se observó en un 17.0 % de los niños, encontrándose todos ellos en dentición temporal en el momento de la exploración.

Sin embargo, en el grupo control, sólo se encontraron anomalías en el esmalte en un 20.9% de los niños, siendo las más frecuentes las coloraciones blanco-beige. No se encontró ningún caso de diente con coloración verdosa o negruzca.

Se comprobó estadísticamente, con significación alta, que los defectos de desarrollo del esmalte eran 3.8 veces más frecuentes en niños con trasplante hepático que en los niños sanos del grupo control. Se demostró una tendencia a la relación entre defectos verdeso-negros y dientes temporales, pero no se encontró relación significativa entre los distintos tipos de D.D.E. y dientes permanentes, presentándose todos por igual.

Hosey⁹⁶ y cols., en un estudio realizado en 55 niños con trasplante hepático encontraron hipoplasia severa en el 12.72% de los casos, siendo un porcentaje ligeramente más alto que el del presente estudio. Sin embargo, detectó coloración amarilla y verdosa en un 45.45% de los dientes temporales, lo que constituye un porcentaje superior al encontrado en nuestra muestra. No daba datos de coloración verdoso-negrucza.

Olzack⁸⁵ y cols, detectaron algún tipo de mancha o discoloración en un 61.3% de los niños con cirrosis en espera de trasplante hepático, y de ellos, un 25% presentaban hipoplasia leve o severa. El dato de defectos del esmalte es mayor en su serie.

En otro estudio realizado también por Olzack⁸⁶ y cols., comparando 23 niños con trasplante hepático y 25 con renal, encontraron que el 76% de los receptores de un hígado presentaban algún tipo de opacidad, siendo valores mayores que los obtenidos en los niños con un riñón trasplantado. Estos valores son muy superiores a los obtenidos con la muestra del presente estudio. Sin embargo, las hipoplasias severas constituían un 4.48% del total de defectos del esmalte, siendo iguales a los valores de nuestra muestra. Wondimu⁸³ y cols, en un estudio en niños suecos, observaron algún tipo de defecto u opacidad del esmalte en el 76% de ellos, lo que supone valores más elevados que los encontrados en este estudio. Además, detectó algún grado de hipoplasia en el 36% de ellos, siendo estas cifras parecidas a las de nuestro estudio.

Ferrazano⁸² y cols, en su estudio con 38 niños con edades medias de cuatro años y seis meses, detectó defectos de desarrollo del esmalte en el 68% de los niños explorados, y el porcentaje de casos con tinción verdosa llegaba al 36%, siendo valores muy superiores a los obtenidos en este trabajo. En el grupo control solo encontraba anomalías en el esmalte en el 21.8% de los niños, siendo un valor muy similar al encontrado en nuestra muestra.

Lin¹²⁸ y cols, en un estudio con 34 niños menores de 6 años con AVBEH, encontraron tinciones en el 61.3% de ellos, lo que supone valores superiores a los obtenidos en la muestra de este estudio.

Los porcentajes de opacidades del esmalte encontrados en los diferentes trabajos existentes difieren en sus cifras, al igual que los publicados con respecto a la presencia de tinciones verdosas en los pacientes con trasplante hepático, pero todos las describen y las relacionan con esta patología, al igual que en el presente estudio (Tabla 128).

AUTOR	INDICE D.D.E.
Este estudio	50.0%
Olzack_Kowalzc (cirrosis)	61.3%
Olzack-Kowalzc (trasplante)	76%
Wondimu	76%
Ferrazano	68%
Lin	61%

Tabla 128: Comparación entre Índices D.D.E.

TINCIONES DENTARIAS. RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE BASE

Las enfermedades de base que se asociaban a los defectos de desarrollo del esmalte y a las tinciones dentarias fueron fundamentalmente aquellas que producían un cuadro de colestasis, siendo la Atresia de vías biliares extrahepática la patología presente en tres de cada cuatro pacientes explorados, seguida del Síndrome de Alagille. Se encontró un caso de metabolopatía (Fibrosis quística) con hipoplasia del esmalte, y otro de fallo hepático debido a Hepatitis autoinmune. No se encontraron defectos ni tinciones en pacientes con tumores o cirrosis idiopática. Se encontró cuasi-relación estadística entre la presencia de defectos de desarrollo del esmalte. y las enfermedades que producen colestasis. La relación entre Atresia de vías biliares extrahepática y coloración verdoso-negrizca de los dientes fue especialmente intensa. También se observó relación entre el Síndrome de Alagille y la presencia de pozos de hipoplasia. Muchos de estos datos han sido corroborados por múltiples estudios.

Zaia⁷⁷ y cols., presentaron un caso de niños con AVBEH con dientes verdes e hipoplasia en ambas denticiones.

Seow⁷⁵ y cols describieron las lesiones de hipoplasia y coloración verdosa en los dientes de 9 niños que presentaban AVBEH.

Majewski⁷⁶ y cols encontraron correlación entre AVBEH y coloración amarillo-marrón y verdosa en las coronas y raíces de dientes temporales en niños con AVBEH

Carrillo¹⁰¹ y cols asociaron también la coloración verdosa presente en los dientes temporales de un niño de 7 años con la hiperbilirrubinemia debida al cuadro de AVBEH que presentaba.

Hosey⁹⁶ y cols, en su serie de 55 niños receptores de trasplante hepático, observaron que el 90% de los casos con tinción amarillenta, marrón o verdosa eran debidos a Atresia de vías biliares, dato que también ha sido encontrado en este trabajo.

La Atresia de vías biliares extrahepática parece, por tanto, la enfermedad de base encontrada con más frecuencia en todas las series estudiadas de coloración verdosa negruzca de los dientes. Nuestro estudio corrobora esos resultados.

Wondimu⁸³ y cols., buscaron tinciones de color verdoso en un grupo de niños con AVBEH, y encontraron que el 50% de ellos las presentaban con mayor o menor intensidad. Estos valores son considerablemente mayores que los encontrados en el grupo de niños con atresia de vías biliares participantes en el presente estudio.

Lin¹²⁸ y cols., describen también tinciones verdosas en el 61.3% de una muestra de 34 niños taiwaneses menores de 6 años y todos con AVBEH como enfermedad de base, siendo tambien estos datos, superiores a los que hemos obtenido en nuestra muestra.

En los resultados de este estudio, tambien se encontraron como causa de tinción verdosa en los dientes, otras enfermedades de base como el Síndrome de Alagille,

colestasis familiar intrahepática y fibrosis quística. Otros trabajos han encontrado también relación con estas y otras patologías.

Así, Berniczey-Riyko⁹² y cols., describieron opacidades del esmalte, hipoplasias y coloración amarilla o marrón en niños con Síndrome de Alagille.

También Al-Mutawa⁹⁴ y cols., describen un caso de un niño con Síndrome de Alagille e hipoplasias dentarias severas y color amarillento en dientes anteriores.

Bimstein⁹⁸ y cols., relacionan la hiperbilirrubinemia presente en niños con fibrosis quística con la presencia de tinciones dentarias irregulares.

Battineni⁹⁵ y cols., describen en recién nacidos de bajo peso con hiperbilirrubinemia, la presencia de dientes temporales con color verde amarillento. También Arora¹⁰² describe casos similares. En el presente trabajo no se encontró ningún paciente con este antecedente.

La mayor parte de los estudios relacionan por tanto, las tinciones verdosas con la AVBEH como causa principal, pero también encuentran, aunque con mucha menos frecuencia, patologías como el Síndrome de Alagille, colestasis familiar, fibrosis y otras.

En el presente estudio, hemos encontrado también la AVBEH como patología fundamentalmente presente en las tinciones verdoso-negruzcas. (Tabla 129).

AUTOR	COLORACIÓN VERDE/NEGRA	ENFERMEDAD DE BASE
Este estudio	65.90%	Atresia biliar
Hosey	90%	Atresia biliar
Wondimu	50.0%	Atresia biliar
Lin	61.3%	Atresia biliar

Tabla 129: Comparación entre coloraciones y enf . de base.

HIPOPLASIAS DEL ESMALTE. RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE BASE

En la muestra estudiada, se detectó la presencia de hipoplasias leves o moderadas, así como pozos de hipoplasia, en un 37.5 % de los pacientes diagnosticados de Síndrome de Alagille. También, estadísticamente se demostró la clara tendencia que asocia esta patología con la presencia de pozos de hipoplasia en el esmalte. Otros estudios corroboran esta asociación. Así, ya Alagille²³ y cols., al describir esta enfermedad hablaban de defectos en los dientes con esmalte amarillento y escaso, así como de malposiciones dentarias.

Mathu-Muju⁹³ y Wright,¹³² investigaron el mayor riesgo de defectos del esmalte en niños con hiperbilirrubinemia, desnutrición severa, hipocalcemia, neoplasias y fibrosis quística, fundamentalmente en los primeros años de vida.

Cozzani⁹¹ y cols describieron hipoplasias en el incisivo macrodóncico en un niño con Síndrome de Alagille. así como las características faciales peculiares. Bernickzei-Riyko⁹² y cols., describen opacidades del esmalte e hipomineralización, asociados al Síndrome de Alagille. También son descritas por Turmpenny²⁷, Al- Mutawa⁹⁴ y otros.

Olzack⁸⁵ y cols., también describen hipoplasias del esmalte en niños con cirrosis hepática a la espera de trasplante hepático, y las relacionan con la desnutrición, hipoproteinemia, y defectos del Calcio y el fósforo que se producen en las enfermedades que conducen a la insuficiencia hepática.

Por tanto, muchos estudios relacionan claramente las tinciones dentarias con enfermedades que producen colestasis, estableciendo asociación, fundamentalmente, con las tinciones verdosas y los defectos de desarrollo del esmalte. Este estudio corrobora esos resultados.

6.CONCLUSIONES

1.-Respecto a la relación entre patología bucodental y enfermedades hepáticas de base, en la muestra objeto de estudio existe una clara tendencia a la correlación entre tinciones dentarias de coloración verdosa y negruzca y la atresia de vías biliares, especialmente en dientes temporales.

También se ha encontrado una tendencia a la relación entre el Síndrome de Alagille y la presencia de pozos de hipoplasia en el esmalte. No se encuentra correlación significativa entre alteraciones bucodentales y otras patologías hepáticas.

2. Respecto a la terapia inmunosupresora, se demuestra claramente la relación entre la presencia de gingivitis y la administración de Ciclosporina. Sin embargo, no se correlaciona con la dosis, aunque se observa una cierta tendencia. También se puede asegurar que la Ciclosporina está directamente relacionada con el hallazgo de sobrecrecimiento gingival y con la gravedad del mismo.

El tratamiento con corticoides y Tacrolimus no se correlaciona con la existencia de gingivitis, ni con su gravedad. Tampoco se relacionan con el agrandamiento gingival

3. Respecto a la comparación con niños sanos, se puede asegurar que la higiene oral es algo más deficitaria en los receptores de trasplante hepático, con peores hábitos de cepillado y menor uso de dentífricos y colutorios de fluor, aunque los valores del índice de placa son buenos para ambos grupos. La frecuencia de visitas al odontólogo es similar.

Es significativo que la patología cariosa es escasa y similar a la de los niños sanos. Es importante señalar que, aunque en los trasplantados la prevalencia de caries es menor en dentición temporal, en dientes permanentes es mayor que en el grupo control.

Se comprueba que los pacientes receptores de trasplante tienen un riesgo hasta dos veces mayor de presentar gingivitis que los sanos, y que los defectos de desarrollo del esmalte de cualquier tipo son casi ocho veces más frecuentes. Algunos defectos, como las coloraciones dentarias verdosas y negras no se han encontrado en el grupo control.

4.-En vista de los resultados obtenidos en el presente trabajo, consideramos conveniente la realización de futuros estudios con el fin de instaurar en el futuro un protocolo de atención bucodental en los niños receptores de trasplante hepático.

7.SUMMARY

SUMMARY

Liver transplantation is currently the only final treatment for most serious liver diseases, many of which are mortal in a great number of cases, as extrahepatic biliary atresia, liver tumors, and other chronic liver diseases. Liver transplantation has incremented not only the survival rate but also the quality of life of these patients.¹

The survival rate of children with liver transplant is currently high, and it is important to improve the living conditions of these patients by addressing the long term complications in order to reduce their negative impact. These complications, due mainly to the secondary effects of the disease itself and to the immunosuppressive medication, are different in the child and adult population. Some of these problems, as the bone alterations, the food allergies, the diabetes mellitus, and others, are very important for the general state of health of these patients. Other complications, as the oral disorders and the hypertrichosis, although not so serious, have repercussions due to the various troubles and aesthetic, functional and psychological consequences they may cause. Therefore, the dentist must be a part of the multidisciplinary team involved in the treatment and monitoring of these patients.¹

The most frequent cause of liver transplantation is biliary atresia (44 %). Approximately 18 % are necessary due to metabolopathies, followed by other causes of cholestasis as the Alagille Syndrome or the familial intrahepatic cholestasis, which account for 15 % of total cases. 7 % are due to acute liver failure, 6 % to liver tumors, and 10 % to other causes as viral hepatitis, autoimmune hepatitis, Budd-Chiari Syndrome or sclerosing cholangitis.²⁻⁵

Transplantation protocol for child patients

The success of the transplant demands as basic requirements a correct pre-transplant evaluation with an adequate candidate selection, the determination of the right moment for the surgical procedure, and appropriate pre- and post-transplant treatments and cares.³⁻⁷ Of all concurring factors the most important is the clinic situation of the transplant recipient at the moment of surgery. Regarding the basic pathology, cholestatic and metabolic diseases generally present a better prognosis than the fulminant hepatic failure and the liver tumors. A higher mortality rate has been described in the group of children under 12 months of age with regard to older children. This difference is due to the worse pre-transplant clinic situation in many of them, and to the higher incidence of serious complications related to the considerable technic difficulty of the surgery.³⁻⁷

The number of donors of children corpses is currently still insufficient with respect to the growing number of recipients. To try to counteract this difficulty of the pediatric patient to accede to a liver transplantation have been put in practice technics as the split liver transplantation or the living donor transplant; furthermore it is sought to optimize the use of available pediatric donors.³⁻⁷

Immunosuppressive treatment in children with liver transplantation

The ideal goal in immunosuppression is to achieve an adequate balance between the protection from rejection and the minimization or suppression of the adverse effects of immunosuppressive medicaments. The most frequent immunosuppressive medicaments

currently used are calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus), corticoids, and IL-2 anti-receptor antibodies.⁸

Primary immunosuppression in the early period is designed on the basis of a calcineurin inhibitor as the main medicament. It is often combined with steroids and/or IL-2 anti-receptor antibodies (antiCD25). The long term common patterns consist in the administration of tacrolimus as a monotherapy in inferior doses than in the early period, or combined with low doses of steroids. The preference in the use of tacrolimus instead of cyclosporine is due to the greater undesirable effects of the latter medicament (hypertrichosis and gingival hyperplasia). In food allergies the tacrolimus is replaced by the cyclosporine.^{8,9}

Oral disorders in children with liver transplantation

In scientific literature has been described the increased susceptibility of these children to dental caries, as well as the greater likelihood they have to present enamel hypoplasia, intrinsic staining in deciduous and permanent teeth, lesions in soft oral tissues, retarded eruption, gingival hypertrophies induced by cyclosporine, and infections.¹⁰⁻¹³

Children with liver transplantation have a higher incidence of caries than the general child population. Here concur various factors: the frequent administration of medicaments or nutritional supplements in liquid form sweetened with sugars (sucrose), a poor oral hygiene with deficient tooth brushing habits, and scarce use of fluoride supplements; furthermore, in these children it has been observed a larger percentage of non-treated caries lesions than in the average of the child population.¹⁴

It has been noted the presence of enamel alterations in liver transplant pediatric patients, whose prevalence vary between 76 % of opacities and 25-36 % of diffuse

hypoplasia.¹⁵ Alagille Syndrome constitutes a specific entity in which the existence of enamel hypoplasia occurs in a great number of cases.^{16,17}

The dental crowns dark green pigmentation has not only been related to cholestasis produced by biliary atresia,¹⁸ but also described in other hepatic processes accompanied by an increase of bilirubin.¹⁹ In the tooth organic matrix the pigmentation is found in those enamel and dentine areas that are being calcified during the period in which the child is affected by jaundice.²⁰

Liver transplant patients are predisposed to periodontal tissues diseases due to deficient hygiene habits during the frequent hospitalizations.^{14,21} The correlation between dental plaque and gingivitis in children with liver transplant has been clearly established in many studies.²² Various research works have related this gingival tissue hypertrophy to immunosuppressive treatments with Cyclosporine, it being the only known oral secondary effect of this medicament.²²⁻²⁴

AIMS

Main aim

This survey seeks to obtain information on the state of oral health in a group of pediatric patients with liver transplant in an hospital which is a national reference in this type of treatments, and to compare the results with those of a control group of healthy children, in order to be able to elaborate an oral health protocol for this children in the future.

Specific aims

To get to know the oral hygiene and care habits of these patients. To evaluate these patients oral condition according to the data obtained in the medical history and the dental exploration, determining oral health indexes such as caries index, plaque index, gingivitis index, dental enamel defects, and gingival hyperplasia.

To relate the oral condition obtained in the group of children with liver transplant with variables deriving from their underlying disease, their general state of health, the treatment protocols received after the transplant and the oral hygiene cares.

To compare the obtained results with those of a control group of healthy children.

RESULTS

The study population was divided in two groups: the first one was composed by 88 children with liver transplant who were examined in the Pediatric Hepatology and Transplantation Service, Pediatric University Hospital La Paz, Madrid. The second group (control group) was composed by 92 healthy children examined in a dental practice in Madrid providing dental pediatric cares.

Previous disease and immunosuppressive treatment

Regarding the underlying disease that determined the transplant operation, 45 children (51,13 %) were diagnosed with extrahepatic biliary atresia, 7 children (7,95 %) presented an Alagille Syndrome, 9 children (10,22 %) had familial intrahepatic cholestasis, in 13 children (14,77 %) was found a metabolopathy, 7 children (7,95 %) have had a fulminant

hepatic failure, in 5 children (5,68 %) was detected the presence of a tumor, and 2 children (2,27 %) were suffering from liver cirrhosis.

At the moment of the exploration, 79 children were in treatment with corticoids, 18 were taking Cyclosporine and 68 were being treated with Tacrolimus. In the study sample were registered 11 cases of conversion from Cyclosporine to Tacrolimus. Of the children treated with Tacrolimus there were 7 whose immunosuppressor was changed.

Health questionnaire

It was established that there was a larger percentage of children who visited the dentist among the liver transplant recipients than in the control group of healthy children.

Regarding the last time that the child went to the dentist, it was observed that transplanted children had received some kind of dental care more recently than the healthy children.

With regard to the motive of the consultation to the dentist, it was ascertained that in the transplant group the children who had gone for a revision were a majority, as in the control group. Nevertheless, the children who went for caries and orthodontia treatment were more numerous in the control group, whereas those who went because of pain were more numerous in the transplant group.

Regarding the frequency of dental brushing, in the transplant group were more numerous the children who brushed their teeth once a day, whereas in the control group were predominant those who brushed theirs 2-3 times a day. Those who never brushed their teeth were more numerous in the transplant group than in the control group.

It was observed that the number of children who used a toothpaste with fluoride was far superior in the control group than in the transplant recipients group, although in a considerable percentage of questionnaires this question remained unanswered.

Oral exploration

In both groups most of the children had mixed dentition. A very low DMFT index was predominant in both groups. However, in the transplant group there were more cases with a high or very high DMFT index. A very low dmf index was predominant in the transplant group, in which there were also more cases of high or very high dmf index.

A good plaque index and healthy gums were predominant in both groups. It was observed that mild inflammation was more frequent in the control group children, whereas moderate and severe inflammations were more frequent in the transplant group.

Dental enamel defects were more frequent in the transplant group. Regarding the presence of teeth with a greenish or blackish pigmentation, it was only detected in the exploration of the children with liver transplant, and there were no cases at all in the control group. These dental pigmentations were only found in the deciduous teeth; there were no instances in permanent teeth.

Dental enamel defects (DED) were observed in 42,05 % of the total patients with liver transplant, and were associated mainly with diseases that cause a clinical picture of cholestasis.

Among these diseases that cause cholestasis the most frequent was the extrahepatic biliary atresia (EBA), followed by the Alagille Syndrome and in third place the familial cholestasis.

Hypoplastic pits were mainly observed in EBA and Alagille Syndrome. Teeth with a greenish or blackish pigmentation were only found in EBA (92,85 %) and Alagille Syndrome (7,14 %.), and were not detected in any other pathology.

Regarding gingival overgrowth, in both groups a normal gum was predominant, but in the transplant group there were more cases of mild and moderate overgrowth. Almost all cases of overgrowth were associated with the treatment with Cyclosporine.

CONCLUSIONS

The underlying disease that most frequently necessitates a liver transplantation is extrahepatic biliary atresia. The immunosuppressive treatment after the transplant is usually the association of Tacrolimus with corticoids.

The frequency of visits to the dentist is similar in transplant recipients and healthy children, but those of the first group brush their teeth and use fluoride toothpaste and oral rinses in lesser extent.

The incidence of caries is similar to that observed in healthy children, but there is a larger prevalence in permanent teeth in children with liver transplant.

The treatment with corticoids and Tacrolimus is not correlated with the presence of gingivitis, neither is it with its acuteness. However, it does exist a relation between the degree of inflammation and the administration of Cyclosporine.

It can be asserted that the taking of Cyclosporine is directly related with the presence of gingival overgrowth and with its acuteness.

There is a clear trend to correlate greenish or blackish pigmentations with extrahepatic biliary atresia. It is also noted the association between Alagille Syndrome and the presence of hypoplastic pits in the enamel.

In view of the results it would be necessary to establish an oral care protocol for pediatric liver transplant recipients.

REFERENCES

1. Jara P, Hierro L. Childhood liver transplantation. Long-term results. *Gastroenterol Hepat.* 2010;33(5):398-410.
2. Díaz-Fernández MC. Indicación de trasplante. En: Jara P, Díaz MC, Camarena C, Frauca E, Hierro L, Muñoz G et al. *Trasplante hepático en niños*. 1ª ed. Madrid. Edit Ergon; 2006. p. 91-150.
3. Karnsakul W, Intihar P, Konewko R, Roy A, Colombani PM, Lau H *et al.* Living donor liver transplantation in children: a single North American center experience over two decades. *Pediatr Transplant* 2012 Aug; 16(5): 486-95.
4. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr.* 2012;160(5):820-6.

5. Kelly DA, Sibal A. Liver transplantation in children. *Indian Pediatr.* 2006;43(5): 389-91.
6. Díaz-Fernández MC. Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático. En: Jara P, Díaz MC, Hierro L, Camarena C, Vega A, Frauca E et al. *Enfermedad hepática en el niño*. 1ª ed. Madrid. Tile Von Spain S.L.; 2012. p. 763-830.
7. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013;258(3):409-21.
8. Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet.* 2004;364(9439):1054-61.
9. De Bruyne R, Dullaers M, Van Biervliet S, Vande Velde S, Raes A, Gevaert P et al. Post- transplant food allergy in children is associated with liver and not with renal transplantation: a monocentric comparative study. *Eur J Pediatr.* 2013; 172(8):1069-75.
10. Van Cleynebreugel D, Demars-Fremault C. Analysis of deciduous tooth discoloration, before and after liver transplantation. *Actual Odontostomatol.* 1990;(172):545-8.
11. Seow WK, Shepherd RW, Ong TH. Oral changes associated with end-stage liver disease and liver transplantation: implications for dental management. *J Dent Child.* 1991;58(6):474-80.

12. Majewski RF, Hess J, Kabani S, Ramanathan G. Dental findings in a patient with biliary atresia. *J Clin Pediatr Dent.* 1993;18(1):32-7.
13. Zaia AA, Graner E, De Almeida OP, Scully C. Oral changes associated with biliary atresia and liver transplantation. *J Clin Pediatr Dent.* 1993;18(1):38-42.
14. Ferrazzano GF, Sangianantoni G, Cantile T, Iorio R, Ingenito A. Oral health status in liver transplant Italian children. *Eur J Paediatr Dent.* 2013;14(4):323-7.
15. Wondimu B, Németh A, Modéer T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. *Int J Paediatr Dent.* 200;11(6):424-9.
16. Berniczei-Roiyko A, Chalas R, Mitura I, Nagy K, Prussak E. Medical and dental management of Alagille Syndrome : A review. *Med Sci Monit.* 2014;20:476-480.
17. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille Syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(3):251-7.
18. Hosey MT, Gordon G, Kelly DA, Shaw L. Oral findings in children with liver transplants. *Int J Paediatr Dent.* 1995;5(1):29-34.
19. Bimstein E, Magliocca K, Cohen D, Morelli G, Katz J. Hyperbilirubinemic stain: location and extent in dental tissues. *J Clin Pediatr Dent.* 2011;36(1):75-8.
20. Amaral TH, Guerra C de S, Bombonato-Prado KF, García de Paula E, Silva FW, de Queiroz AM. Tooth pigmentation caused by bilirubin: a case report and histological evaluation. *Spec Care Dentist.* 2008;28(6):254-7.
21. Helenius-Hietala J, Ruokonen H, Grönroos L, Rissanen H, Venkälähti MM, Suominen L et al. Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. *Liver Transpl.* 2014;20(1):72-80.

22. Hood KA. Drug-induced gingival hyperplasia in transplant recipients. *Prog Transplant*. 2002 Mar; 12(1): 17-21.
23. Nappalli D, Lingappa A. Oral manifestations in transplant patients. *Dent Res J. (Isfahan)*. 2015;12(3):199-208.
24. Shiboski CH, Krishnan S, Besten PD, Golinveaux M, Kawada P, Tornabene A. et al. Gingival enlargement in pediatric organ transplant recipients in relation to tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Pediatr Dent*. 2009;31(1): 38-46.

8. BIBLIOGRAFÍA

8.1 BIBLIOGRAFÍA

1. Jara P, Hierro L. Childhood liver transplantation. Long-term results. *Gastroenterol Hepat.* 2010;33(5):398-410.
2. ONT: Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Madrid: ONT; c1993 [13 En 2014; citado 12 Nov 2014]. Balance de la actividad de donación y trasplantes 2013[aprox. 6 pág]. Disponible en: <http://www.ont.es/Documents/Datos2014.pdf>
3. Díaz-Fernández MC. Indicación de trasplante. En: Jara P, Díaz MC, Camarena C, Frauca E, Hierro L, Muñoz G et al. *Trasplante hepático en niños*. 1ª ed. Madrid. Edit Ergon; 2006. p. 91-150.
4. Dienstag JL, Chung RT. Trasplante hepático. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 17ª ed. México D.F. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de CV; 2009. Vol 2: p. 1983-90.
5. Díaz-Fernández MC. Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático. En: Jara P, Díaz MC, Hierro L, Camarena C, Vega A, Frauca E et al. *Enfermedad hepática en el niño*. 1ª ed. Madrid. Tile Von Spain S.L.; 2012. p. 763-830.
6. Emre S, Umman V, Cimsit B, Rosencrantz R. Current concepts in pediatric liver transplantation. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(2):199-213.
7. Karnsakul W, Intihar P, Konewko R, Roy A, Colombani PM, Lau H et al. Living donor liver transplantation in children: a single North American center experience over two decades. *Pediatr Transplant.* 2012;16(5):486-95.

8. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr*. 2012;160(5):820-6.
9. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3):279-84.
10. Kelly DA, Sibal A. Liver transplantation in children. *Indian Pediatr*. 2006;43(5):389-91.
11. Mc Kiernan PS, Baker AJ, Lloyd C, Mieli-Vergani G, Kelly DA. British paediatric surveillance unit study of biliary atresia: outcome at 13 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):78-81.
12. Reyes J. Liver transplantation. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of pediatrics*. 19th Edition. Elsevier Saunders Ed. Philadelphia PA.; 2011. Vol 1: p. 1451-61.
13. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(2):30-9.
14. Stapelbroek JM, Van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol*. 2010; 52(2):258-71.
15. Petersen C, Davenport M. Aetiology of biliary atresia: what is actually known? *Orphanet J Rare Dis*. [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2014 Dic 11]; 8:128. Available from: <http://www.ijrd.com/contents/8/1/128>.

16. Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman C. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. Cambridge University Press; 2007. p. 247-69.
17. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary Atresia. Lancet. 2009; 374(9702):1704-13.
18. Sokal EM, Goldstein D, Ciocca M, Lewindon P, Ni YH, Silveira T et al. End-stage liver disease and liver transplant: current situation and key issues. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;47(2):239-46.
19. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. Semin Liver Dis. 2001; 21(4):517-24.
20. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37(1):4-21.
21. Wildhaber BE. Biliary atresia: 50 years after the first Kasai. ISRN Surg. [Internet]. 2012 Dec 6 [cited 2014 Sep 12]; vol 2012 132089, 15 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/132089>
22. Kanmaz T, Yankol Y, Mecit N, Durmaz O, Acarli K, Kalayoglu M. Pediatric liver transplant: a single-center study of 100 consecutive patients. Exp Clin Transplant. 2014;12(1):41-5.
23. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. J Pediatr. 1987;110(2):195-200.

24. Emerick KM, Rand EB, Golmundtz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille Syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999;29(3):822-9.
25. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N. Alagille Syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):11-5.
26. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB et al. Diagnosis of Alagille Syndrome: 25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(1):84-9.
27. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille Syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(3):251-7.
28. Callea M, Bahsi E, Montanari M, Ince B, Mancini GE, Yavu Y. Alagille Syndrome: a review. *J Int Dent Med Res*. 2013;6(1):54-8.
29. Hori T, Egawa H, Takada Y, Oike F, Kasahara M, Ogura Y et al. Long-Term outcomes after living-donor transplantation for Alagille syndrome: a single center 20-year experience in Japan. *Am J Transplant*. 2010;10(8):1951-2.
30. Hartley JL, Gissen P, Kelly DA. Alagille Syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2013;17(2):279-300.
31. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome : a study of 163 patients. *Gut*. 2001; 49(3):431-5.
32. Sangorrin A, Iriondo M, Álvarez L, Jara P, Martín de Carpi J. Fallo hepático neonatal como forma de presentación de colestasis intrahepática familiar progresiva. *An Pediatr*. 2009;71(6):510-3.

33. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. [Internet]. 2009 Jan 8 [cited 2014 Feb 5];4:1. Available from: <http://www.ojrd.com/content/4/1/1>
34. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. [Internet]. 2013 Nov 11 [cited 2014 Mar 7];4(1):25-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2013.10.005>
35. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(6):570-8.
36. Sze YK, Dhawan A, Taylor RM, Bansal S, Mieli-Vergani G, Rela M et al. Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease: experience at King's College Hospital. *Transplantation*. 2009; 87(1):87-93.
37. Monajemzadeh M, Shahsiah R, Vasei M, Tanzifi P, Rezaei N, Najafi M et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency in infants with neonatal cholestasis. *Iran J Pediatr*. 2013 ; 23(5):501-7.
38. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(4):441-8.
39. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, Miloh T, Willis A, Sturdevant M et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant*. 2011;25(1):52-60.

40. Sutcliffe R, Maguire DD, Muiesan P, Dhawan A, Mieli-Vergani G, O'Grady JG. Liver transplantation for Wilson disease: long-term results and quality-of-life assessment. *Transplantation*. 2003;75(7):1003-6.
41. Mendizábal M, Reddy KR, Cassuto J, Olthoff KM, Faust TW, Makar GA *et al*. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl*. 2011;17(3):243-50.
42. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(3):272-8.
43. Díaz VM, Camarena C, De la Vega A, Martínez-Pardo M, Díaz C, López M *et al*. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(5): 636-9.
44. Khanna A, Hart M, Nyhan WL, Hassanein T, Panyard-Davis J, Barshop BA. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease. *Liver Transpl*. 2006;12(5): 876-82.
45. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T *et al*. Autoimmune hepatitis. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):158-64.
46. Romano F, Stroppa P, Bravi M, Casotti V, Lucianetti A, Guizzetti M *et al*. Favorable outcome of primary liver transplantation in children with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant*. 2011;15(6):573-9.
47. Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):278-83.

48. Faraj W, Dar F, Bartlett A, Meléndez HV, Marangoni G, Mukherji D et al. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure in children. *Ann Surg.* 2010;251(2): 351-6.
49. Squires RJ jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148(5):652-8.
50. Avila LF, Luis AL, Hernández F, García Miguel P, Jara P, Andres AM et al. Liver transplantation for malignant tumours in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2006;16(6): 411-4.
51. Otte JB, Meyers RL, De Ville de Goyet J. Transplantation for liver tumors in children: time to (re)set the guidelines? *Pediatr Transplant.* 2013;17(8):710-2.
52. McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, Gow KW. Surgical treatment of primary liver tumors in children: outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database. *Pediatr Transplant.* 2013;17(8):744-50.
53. Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(4):201-7.
54. Zsiros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2584-90.

55. Venick RS, Farmer DG, McDiarmid SV, Duffy JP, Gordon SA, Yersiz H et al. Predictors of survival following liver transplantation in infants: a single-center analysis of more than 200 cases. *Transplantation*. 2010;89(5):600-5.
56. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013;258(3):409-21.
57. López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Díez-Pardo JA, Leal N, Frauca E et al. Prognostic factors in pediatric liver transplantation. Multivariate analysis. *Cir Pediatr*. 2003;16(4):175-80.
58. López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Hierro L, Camarena C, de la Vega A, et al. Pediatric liver transplantation: now the patients are different and the problems are different as well. *Cir Pediatr*. 1999;12(2):75-9.
59. López-Santamaría M, de Vicente E, Gámez M, Murcia M, Leal N, Hernández F et al. Pediatric living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5): 1808-9.
60. López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Díez-Pardo J, Vázquez J, Migliazza L et al. Kasai operation in the age of liver transplantation. Healing or merely palliative technique? *Cir Pediatr*. 2000;13(3):102-5.
61. Andrés AM, López Santamaría M, Burgos L, Hernández F, Encinas JL, Barrena S, et al. Need of hepatic bipartition or Split in the transplant in children. *Cir Pediatr*. 2010;23(4):245-9.

62. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg.* 1993; 217(1):82-91.
63. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984;95(3):367-70.
64. Haavisto A, Korkman M, Sintonen H, Holmberg C, Jalanko H, Lipsanen J et al. Risk factors for impaired quality of life and psychosocial adjustment after pediatric heart, kidney and liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013; 17(3):256-65.
65. Kosmach-Park B. The impact of liver transplantation on family functioning in pediatric recipients: Can “healthy” families contribute to improved long-term survival?. *Pediatr Transplant.* 2013;17(4):321-5.
66. Denny B, Beyerle K, Kienhuis M, Cora A, Gavidia-Payne S, Hardikar W. New insights into family functioning and quality of life after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2012;16(7):711-5.
67. Zamberlan P, Leone C, Tannuri U, Brunow de Carvalho W, Figueiredo A. Nutritional risk and anthropometric evaluation in pediatric liver transplantation. *Clinics.* 2012;67(12):1387-92.
68. Smart KM, Alex G, Hardikar W. Feeding the child with liver disease: a review and practical clinical guide. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(5):810-5.

69. Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1054-61.
70. Frauca E, Díaz MC, De la Vega A, Hierro L, Camarena C, Muñoz Bartolo G et al. Cyclosporine monitoring in the early post-transplant period in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2007;11(5):530-5.
71. Riva N, Cáceres Guido P, Rousseau M, Dip M, Monteverde M, Imventarza O. Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico. *Farm Hosp*. 2013;37(6):441-9.
72. De Bruyne R, Dullaers M, Van Biervliet S, Vande Velde S, Raes A, Gevaert P et al. Post- transplant food allergy in children is associated with liver and not with renal transplantation: a monocentric comparative study. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(8):1069-75.
73. Mouzaki M, Yap J, Avinashi V, Babu A, Fu A, Deangelis M et al. Basiliximab with delayed introduction of calcineurina inhibitors as a renal- sparing protocol following liver transplantation in children with renal impairment. *Pediatr Transplant*. 2013;17(8):751-6.
74. Van Cleynenbreugel D, Demars-Fremault C. Analysis of deciduous tooth discoloration, before and after liver transplantation. *Actual Odontostomatol*. 1990;(172):545-8.

75. Seow WK, Shepherd RW, Ong TH. Oral changes associated with end-stage liver disease and liver transplantation: implications for dental management. *J Dent Child.* 1991;58(6):474-80.
76. Majewski RF, Hess J, Kabani S, Ramanathan G. Dental findings in a patient with biliary atresia. *J Clin Pediatr Dent.* 1993;18(1):32-7.
77. Zaia AA, Graner E, De Almeida OP, Scully C. Oral changes associated with biliary atresia and liver transplantation. *J Clin Pediatr Dent.* 1993;18(1):38-42.
78. Glassman P, Wong C, Gish R. A review of liver transplantation for the dentist and guidelines for dental management. *Spec Care Dentist.* 1993;13(2):74-80.
79. Funakoshi Y, Ohshita C, Moritani Y, Hieda T. Dental findings of patients who underwent liver transplantation. *J Clin Pediatr Dent.* 1992;16(4):259-62.
80. Svirsky JA, Saravia ME. Dental management of patients after liver transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(5):541-6.
81. Morimoto A, Morimoto Y, Maki K, Nishida I, Kawahara H, Kimura M. Dental treatment of a prospective recipient of and liver transplant: a case report. *J Clin Pediatr Dent.* 1998;23(1):75-8.
82. Ferrazzano GF, Sangianantoni G, Cantile T, Iorio R, Ingenito A. Oral health status in liver transplant Italian children. *Eur J Paediatr Dent.* 2013;14(4):323-7.
83. Wondimu B, Németh A, Modéer T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. *Int J Paediatr Dent.* 200;11(6): 424-9.
84. Sheehy FC, Roberts GJ, Beighton D, O'Brien G. Oral health in children undergoing liver transplantation. *Int J Paediatr Dent.* 2000;10(2):109-19.

85. Olczak-Kowalczyk D, Kowalczyk W, Krasuska-Slawinska E, Dadalski M, Kostewicz K, Pawlowska J. Oral health and liver function in children and adolescents with cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(1):24-31.
86. Olczak-Kowalczyk D, Gozdowski D, Pawlowska J, Grenda R. The status of dental and jaw bones in children and adolescents after kidney and liver transplantation. *Ann Transplant*. 2012;17(4):72-81.
87. Davidovich E, Asher R, Shapira J, Brand HS, Veerman EC, Shapiro R. Mucosal pH, dental findings, and salivary composition in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(1):102-7.
88. Shiboski CH, Krishnan S, Besten PD, Golinveaux M, Kawada P, Tornabene A. et al. Gingival enlargement in pediatric organ transplant recipients in relation to tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Pediatr Dent*. 2009;31(1):38-46.
89. Shiboski CH, Kawada P, Golinveaux M. Oral disease burden and utilization of dental care patterns among pediatric solid organ transplant recipients. *J Public Health Dent*. 2009;69(1):48-55.
90. Takahashi K, Correia A, Cunha RF. Molar incisor hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent*. 2009;33(3):193-7.
91. Cozzani M, Fontana M. Macrodonic maxillary incisor in Alagille Syndrome. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012;9(2):S251-4.
92. Berniczei-Roiyko A, Chalas R, Mitura I, Nagy K, Prussak E. Medical and dental management of Alagille Syndrome : A review. *Med Sci Monit*. 2014;20:476-480.

93. Mathu-Muju KR, Wright JT. Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralization. *Compend Contin Educ Dent*. 2006;27(11):604-10.
94. Al-Mutawa S, Mathews B, Salako N. Oral findings in Alagille Syndrome: A case report. *Med Princ Pract* 2002;11(3):161-3.
95. Battineni S, Clarke P. Green teeth are a late complication of prolonged conjugated hyperbilirubinemia in extremely low birth weight infants. *Pediatr Dent*. 2012;34(4):103-6.
96. Hosey MT, Gordon G, Kelly DA, Shaw L. Oral findings in children with liver transplants. *Int J Paediatr Dent*. 1995;5(1):29-34.
97. Sommer S, Magagnin K, Kramer PF, Tovo MF, Bervian J. Green teeth associated with neonatal hyperbilirubinemia caused by biliary atresia: review and case report. *J Clin Pediatr Dent*. 2010;35(2):199-202.
98. Bimstein E, Magliocca K, Cohen D, Morelli G, Katz J. Hyperbilirubinemic stain: location and extent in dental tissues. *J Clin Pediatr Dent*. 2011;36(1):75-8.
99. Amaral TH, Guerra C de S, Bombonato-Prado KF, García de Paula E, Silva FW, de Queiroz AM. Tooth pigmentation caused by bilirubin: a case report and histological evaluation. *Spec Care Dentist*. 2008;28(6):254-7.
100. Watanabe K, Shibata T, Kurosawa T, Morisaki I, Kinehara M, Igarashi S. et al. Bilirubin pigmentation of human teeth caused by hyperbilirubinemia. *J Oral Pathol Med*. 1999;28(3):128-130.

101. Carrillo A, Rezende KM, De Carrillo SR, Arana-Chávez VE, Bönecker M. Hyperbilirubinemia and intrinsic pigmentation in primary teeth: a case report and histological findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2011;14(2):155-6.
102. Arora K, Das RR, Agarwal R. Green pigmented teeth. *Indian Pediatr*. 2012; 49(12):1015.
103. Rakauskaite A, Juodzbals G, Pauza DH, Cicciu M. Green pigmentation in human teeth. A stereomicroscopic study. *J Clin Pediatr Dent*. 2014;38(4):355-61.
104. Alto LA, Pomarico L, Souza IP, Janini ME. Green pigmentation of deciduous teeth: report of two cases. *J Dent Child*. 2004;71(2):179-82.
105. Patil SB, Hugar S, Patil S. Green teeth associated with hyperbilirubinemia: a case report. *Eur J Paediatr Dent*. 2014;15(2):221-3.
106. Wahlstrom E, Zamora JU, Teichman S. Improvement in cyclosporine-associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy. *N Engl J Med*. 1995;332(11): 753-4.
107. Helenius-Hietala J, Ruokonen H, Grönroos L, Rissanen H, Venkalahti MM, Suominen L et al. Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. *Liver Transpl*. 2014;20(1):72-80.
108. Hood KA. Drug-induced gingival hyperplasia in transplant recipients. *Prog Transplant*. 2002;12(1):17-21.
109. Subramani T, Rathnavelu V, Alitheen NB. The possible potential therapeutic targets for drug induced gingival overgrowth. *Mediators Inflamm*. [Internet]. 2013 Apr 16 [cited 2014 Nov 25];4(1):25-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/639468>

110. Oliveira Costa F, Diniz S, De Miranda LO, Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subject treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. J Periodontol. 2006; 77(6):969-75.
111. Nappalli D, Lingappa A. Oral manifestations in transplant patients. Dent Res J. (Isfahan). 2015;12(3):199-208.
112. Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, Merigo E, Pedrazzi G. Cyclosporine-induced gingival overgrowth: a clinical epidemiological evolution of 121 Italian renal transplant recipients. J Periodontol. 2005;76(8):1259-64.
113. Bahamondes C, Godoy J. Hiperplasia gingival por Ciclosporina: a propósito de un caso. Rev Med Chil. 2007;135(3):370-4.
114. Aimetti M, Romano F, Marsico A, Navone R. Non-surgical periodontal treatment of cyclosporin A-induced gingival overgrowth: immunohistochemical results . Oral Dis. 2008;14(3):244-50.
115. Radwan-Oczko M, Boratynska M, Zietek M, Zoledziedwska M, Jonkisz A. The relationship of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism, its plasma level, and gingival overgrowth in renal transplants recipients receiving immunosuppressive regimens. J Periodontol. 2006;77(5):865-73.
116. Jayasheela M, Mehta DS. The role of cyclosporine A on the periodontal tissues. Dent Res J (Isfahan). 2013;10(6):802-8.

117. Kohhnle M, Lütkes P, Zimmermann U, Philipp T, Heemann U. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplant Proc.* 1999;31(7A):44S-5S
118. Vivas AP, Bomfin LE, Costa WI Jr, Porta G, Alves FA. Oral granulomatosis-like lesions in liver-transplanted pediatric patients. *Oral Dis.* 2014;20(3):97-102.
119. Saalman R, Sundell S, Kulberg-Lindh C, Lövsund- Johannesson E, Jontell M. Long-standing oral mucosal lesions in solid organ-transplanted children-a novel clinical entity. *Transplantation.* 2010;89(5):606-11.
120. Lykavieris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation.* 2003;75(1):152-55.
121. Rioboo García R. Indices en Odontología. Indices para evaluar le enfermedad periodontal. En Rioboo García, R. *Odontología Preventiva y Odontología comunitaria.* 1ª ed. Madrid. Ediciones Avances médico-dentales;2002. p. 879-908.
122. World Health Organization (WHO). *Oral health Surveys. Basic Methods.* 4th ed. World Health Organization. Geneva; 1997.
123. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index, and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* 1967;38(6):610-6.
124. Sylness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Act Odont Scand.* 1964;22:121-35.

125. Clarkson J, O'Mullane D. A modified DDE index for use in epidemiological studies of enamel defects. *J Dent Res.* 1989;68(3):445-50.
126. Aas E. Hyperplasia gingivae, diphenylhydantoinemia: A clinical, histological, and biochemical study. *Acta Odont Scand.* 1963;21 Suppl 34:1-142
127. García -Núñez JA, Cuadrado Alonso J. Epidemiología e índices periodontales. En Bascones Martínez A. *Tratado de Odontología* 1ª ed. Madrid; Trigo Ediciones. 1998;337-352.
128. Lin YT, Lin YT, Chen CL. A survey of the oral status of children undergoing liver transplantation. *Chang Gung Med J.* 2003;26(3):184-8.
129. Vargas CM, Ronzio CR. Relationship between children's dental needs and dental care utilization: United States 1988-1994. *Am J Public Health.* 2002;92(11):1816-21.
130. Llodrá Calvo JC. Encuesta de Salud Oral en España 2010. *RCOE* 2012;17(1): 13-41.
131. Wright G, Welbury RR, Hosey MT. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in children. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15(6):403-11.
132. Lin YT, Yang FT. Gingival enlargement in children administered cyclosporine after liver transplantation. *J Periodontol.* 2010;81(9):1250-5.

9. ANEXOS

ANEXO I: CERTIFICADO DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA



Dña. PALOMA JARA VEGA, JEFE EMÉRITO DEL SERVICIO DE HEPATOLOGÍA Y TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LA PAZ" (MADRID), DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

CERTIFICA

Que en el estudio titulado "**SALUD ORAL Y MANIFESTACIONES BUCODENTALES EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO**" realizado bajo mi dirección por Dña. **Luz Angélica Torres Moreta** se aseguran la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes, de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, y se garantiza la credibilidad de los datos obtenidos, conforme a la normativa de Buena Práctica Clínica.

Madrid, 8 de Junio de 2015

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Paloma Jara Vega', is written over a horizontal line.

Fdo.: Dra. Paloma Jara Vega

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO MÉDICO Y ODONTOLÓGICO

Conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, y en la ley Orgánica 41/2002, de 14 de Noviembre, reguladoras de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, he sido informado/a que los datos de carácter personal de mi hijo/a proporcionados para el presente estudio, serán confidenciales y anónimos, y se utilizarán exclusivamente con fines de investigación y docencia, y no podrán usarse para finalidades incompatibles con aquellas para las que los datos hubieran sido recogidos. Durante todo el proceso se respetará la intimidad del niño, mediante un código numérico en el proceso de los datos.

He sido informado de la finalidad del presente estudio, y que la exploración bucodental será realizada por odontólogos y estomatólogos, utilizando únicamente sonda y espejo, sin que ello suponga ningún tipo de molestia para mi hijo/a. La exploración solamente se llevará a cabo si el niño colabora voluntariamente. Al final de la misma, se me informará sobre el estado de salud bucodental de mi hijo, así como de los tratamientos que en su caso fueran necesarios.

Por ello, consiento expresamente a que los datos de mi hijo/a formen parte del estudio “Salud oral y manifestaciones bucodentales en niños con trasplante hepático” realizado en el Hospital Universitario La Paz en colaboración con la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

En todo caso, quedo informado de mis derechos de acceso, rectificación cancelación y oposición, que podré ejercer en cualquier momento, teniendo la plena disponibilidad sobre los mismos.

Nombre.....NIF.....

Madrid.....de.....de.....

Firma

ANEXO III: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 15/247-E

21 de mayo de 2015

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/05/2015, acta 5.2/15 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "SALUD ORAL Y MANIFESTACIONES BUCODENTALES EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO"

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. M. Joaquín de Nova García** como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 21 de mayo de 2015

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

ANEXO IV: CUESTIONARIO DE SALUD BUCODENTAL

Nº

Nombre.....Fecha nacimiento.....

1.- ¿Acude el niño regularmente al dentista?

- ☐ SI
- ☐ NO

2.- ¿Cuándo acudió al dentista por última vez?

- ☐ Hace menos de 6 meses
- ☐ Entre 6 meses y 1 año
- ☐ Hace más de 1 año
- ☐ Más de 2 años

3.- ¿Cuál fue el motivo de la consulta?

- ☐ Revisión
- ☐ Caries
- ☐ Dolor/ infección
- ☐ Ortodoncia

4.- ¿Con qué frecuencia se cepilla el niño los dientes?

- ☐ Nunca
- ☐ 1 vez al día
- ☐ 2 veces al día
- ☐ 3 veces al día

5.- ¿Utiliza dentífricos con fluor?

- ☐ SI
- ☐ NO

6.- ¿Utiliza enjuagues bucales con flúor/ otros?

- ☐ SI
- ☐ NO

7.- ¿Presenta el niño alguno de los siguientes hábitos?

- ☐ Se chupa el dedo/ otro objeto
- ☐ Respira por la boca / ronca
- ☐ Rechina los dientes
- ☐ Se muerde las uñas

OBSERVACIONES

--

ANEXO V: HISTORIA MÉDICA DEL GRUPO DE TRASPLANTE**Nº****Nombre**.....**Fecha nacimiento**.....

PATOLOGÍA PREVIA :	
MEDICACIÓN PREVIA :	
TRATAMIENTOS PREVIOS :	
TRASPLANTE	
Fecha	
Edad de trasplante	
Retrasplante	Motivos
MEDICACION	INMUNOSUPRESOR
POSTRASPLANTE	Conversión
	Motivo
	ANTIMICROBIANOS
	OTRA MEDICACIÓN

ANALÍTICA EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN

BILIRRUBINA TOTAL
GOT
GPT
GGT
FILTRACIÓN GLOMERULAR
Cistatina C:
Creatinina :

OBSERVACIONES

--

ANEXO VI: HISTORIA ODONTOLÓGICA

Nº

Nombre.....

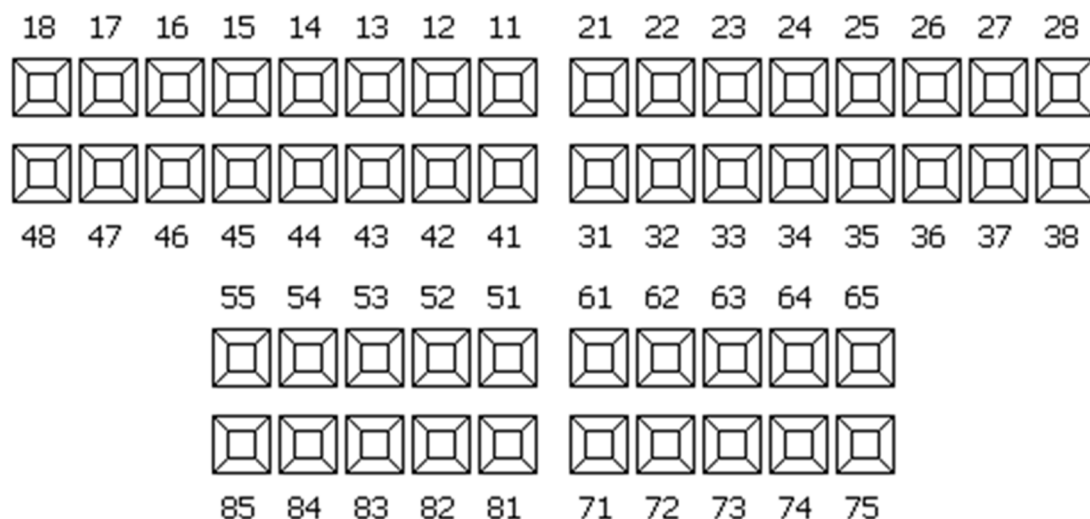
☐ Grupo trasplante

☐ Grupo control

EXPLORACIÓN

TEJIDOS BLANDOS	LABIOS	
	LENGUA	
	MUCOSA YUGAL/PALADAR	
ANOMALÍAS DENTARIAS	NÚMERO	
	TAMAÑO	
	FORMA	
MALPOSICIONES DENTARIAS	SI	CON TRATAMIENTO
		SIN TRATAMIENTO
	NO	

ÍNDICE DE CARIES (CAOD) (cod)



1. CAOD.....

2. Cod.....

ÍNDICE DE PLACA Silness reducido)

16/55	21/61	24/64
44/85	41/81	36/75

I.P.....

- | |
|--|
| <p>0. No exista placa en la zona gingival tras pasar la sonda</p> <p>1. Ligera película de placa en el margen gingival observable con sonda</p> <p>2. Placa en el margen gingival y acumulación moderada en la superficie del diente. Se observa a simple vista</p> <p>3. Abundante placa en todo el margen gingival y la superficie dentaria.</p> <p>Se observa a simple vista. Grosor de 1-2mm</p> |
|--|

ÍNDICE DE GINGIVITIS (Silness reducido)

16/55	21/61	24/64
44/85	41/81	36/75

I.G.....

0. Encía normal, color rosado, no existe inflamación, no hay hemorragia.
1. Inflamación leve: ligero cambio en la coloración (rojizo), ligero edema, no sangrado al sondaje.
2. Inflamación moderada: eritema con color rojo y aspecto brillante, edema, sangrado al sondaje y a la presión.
3. Inflamación severa: marcado eritema gingival y edema claro, tendencia al sangrado espontáneo, a veces ulceración.

ÍNDICE DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL (Aas)

13/53	12/52	11/51	21/61	22/62	23/63
43/83	42/82	41/81	31/71	32/72	33/73

I.A.G.....

1. Valor 0: no evidencia clínica de G.O. Margen gingival normal
2. Valor 1: G.O. gingival leve, con papilas interdientaria redondeadas
3. Valor 2: G.O. gingival moderado, cubre un tercio la corona o menos
4. Valor 3: G.O. severo, cubre más de un tercio de la corona del diente

ÍNDICE D.D.E. (Clarkson)

[illegible]

Anotar el mayor de los siguientes valores:

D.D.E.....

0. Esmalte normal
1. Opacidades de color blanco / crema
2. Color amarillo / marrón
3. Opacidad e hipoplasia leve
4. Pozos de hipoplasia
5. Diente de color verde / negruzco

OBSERVACIONES

--	--

ANEXO VII: HISTORIA MÉDICA DEL GRUPO CONTROL**Nº**

Nombre.....Fecha nacimiento.....

¿Ha padecido alguna de las siguientes enfermedades?:		
Asma	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Sinusitis /Vegetaciones	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Catarros de repetición/Bronquitis	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Soplos	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Alteraciones renales	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Alteraciones digestivas	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Diabetes	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Hemorragias ,hematomas	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Ausencias,desmayos	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Otras enfermedades		
¿Ha sido el niño operado?		
	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo indique el motivo		

¿Ha sido el niño hospitalizado?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo indique el motivo		
¿Tiene alergias a medicamentos ?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo indique a cuales		
¿Está tomando algún medicamento?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo indique cual		
¿Tiene intolerancias alimentarias?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

OBSERVACIONES

--

